

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-284766

(P2002-284766A)

(43)公開日 平成14年10月3日(2002.10.3)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード*(参考)
C 0 7 D 213/82		C 0 7 D 213/82	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/44		A 6 1 K 31/44	4 C 0 6 3
31/443		31/443	4 C 0 8 4
31/4439		31/4439	4 C 0 8 6
45/00		45/00	
審査請求 有 請求項の数10 O L (全 165 頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2002-22710(P2002-22710)	(71)出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(22)出願日	平成14年1月31日(2002.1.31)	(72)発明者	トーマス・ヴィクター・マギー アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ ロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アン ド・ディベロプメント
(31)優先権主張番号	6 0 / 2 6 5 2 4 0	(74)代理人	100089705 弁理士 社本 一夫 (外5名)
(32)優先日	平成13年1月31日(2001.1.31)		
(33)優先権主張国	米国 (U S)		
		最終頁に続く	

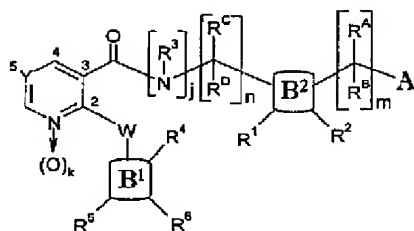
(54)【発明の名称】 PDE 4 イソザイムの阻害剤として活性なニコチンアミド酸類、アミド類およびそれらの模倣剤

(57)【要約】

【課題】 PDE 4 イソザイムの阻害剤として活性なニコチンアミド酸類、アミド類およびそれらの模倣剤を提供することである。

【解決手段】 以下の式：

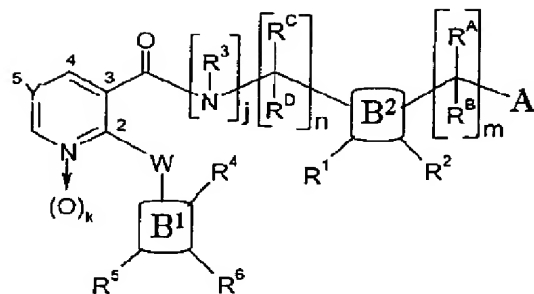
【化1】



〔式中、記号 j、k、m、n、A、W、R^A、R^B、R^C、R^D、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、B¹、B²は、本明細書で定義した通りである。〕で表される、好酸球の活性化、脱顆粒によって調節される病気、特に、ぜん息、慢性気管支炎および慢性閉塞性肺疾患の処置におけるPDE 4 イソザイムの阻害剤として有用な化合物；および、その薬学的に許容可能な塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1.0.0)：



(1.0.0)

〔式中、

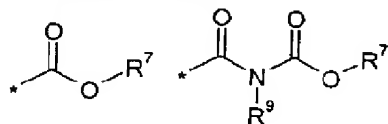
- jは、0または1であるが；ただし、jが0である時、nは、2である必要があり；
- kは、0または1であり；
- mは、0、1または2であり；

—nは、1または2であり；

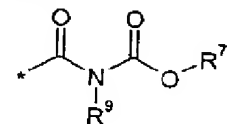
—Aは、以下の意味を有する：

- (a) 部分式(1.1.1)ないし(1.1.5)；

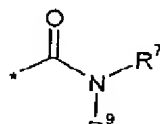
【化2】



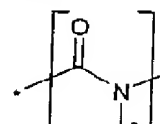
(1.1.1)



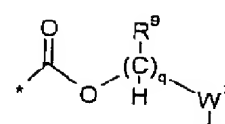
(1.1.2)



(1.1.3)



(1.1.4)



(1.1.5)

〔式中、

- “★”は、各部分式(1.1.1)ないし(1.1.5)の式(1.0.0)の残る部分に対する結合点を示し；
- qは、1、2または3であるが、ただし、qが2または3である場合、R⁹は、それぞれ、少なくとも1つの例または2つの例で—Hの意味を有し；
- vは、0または1であり；
- W³は、—O—；—N(R⁹)—(ここで、R⁹は、以下に定義すると同一の意味を有する。)；または、—OC(=O)—であり；
- R⁷は、以下の：
 - (1) —H；
 - (2) —(C₁—C₆)アルキル；—(C₂—C₆)アルケニル；または、—(C₂—C₆)アルキニル(ここで、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニルは、0—3個の置換基R¹⁰で置換されている。)；ここで、
 - R¹⁰は、フェニル；ピリジル；—F；—Cl；—CF₃；オキソ(=O)；—OR¹⁶；—NO₂；—CN；—C(=O)OR¹⁶；—O—C(=O)R¹⁶；—C(=O)NR¹⁶R¹⁷；—O—C(=O)NR¹⁶R¹⁷；—NR¹⁶R¹⁷；—NR¹⁶C(=O)R¹⁷；—NR¹⁶C(=O)OR¹⁷；—NR¹⁶S(=O)₂R¹⁷；および、—S(=O)₂NR¹⁶R¹⁷(ここで、前記フェニルまたはピリジルは、0—3個のR¹²によって置換されている。)からなる群より選択される員であり；ここで、

- R¹²は、—F；—Cl；—CF₃；—CN；—NO₂；—OH；—(C₁—C₃)アルコキシ；—(C₁—C₃)アルキルまたは—NR¹⁶R¹⁷であり；および、
- R¹⁶およびR¹⁷は、各々、—H；—(C₁—C₄)アルキル；—(C₂—C₄)アルケニル；—(C₃—C₈)シクロアルキル；フェニル；ベンジルおよびピリジル(ここで、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、フェニル、ベンジルまたはピリジルは、—F、—Cl、—CF₃、—CNおよび—(C₁—C₃)アルキルからなる群より選択される0—3個の置換基によって置換されている。)からなる群より独立に選択される員である。

- (3) —(CH₂)_u—(C₃—C₇)シクロアルキル(ここで、uは、0、1または2であり；さらに、ここで、前記(C₃—C₇)シクロアルキルは、0—3個の置換基R¹⁰によって置換されており、R¹⁰は、上記定義したのと同じ意味を有する。)；および、
- (4) フェニルまたはベンジル(ここで、前記フェニルまたはベンジルは、0—3個の置換基R¹⁰によって独立に置換されており、R¹⁰は、上記定義したのと同じ意味を有する。)；からなる群より独立に選択される員であり；

—R⁹は、以下の：

- (1) テトラゾール—5—イル；1，2，4—トリアゾール—3—イル；1，2，4—トリアゾール—3—オン—5—イル；1，2，3—トリアゾール—5—

イル；イミダゾール-2-イル；イミダゾール-4-イル；イミダゾリジン-2-オン-4-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-オン-5-イル；1, 3, 4-オキサジアゾリル；1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン-5-イル；オキサゾリル；イソオキサゾリル；ピロリル；ピラゾリル；スクシンイミジル；グルタリミジル；ピロリドニル；2-ピペリドニル；2-ピリドニル；4-ピリドニル；ピリダジン-3-オンイル；チアゾリル；イソチアゾリル；チアジアゾリル；モルホリニル；パラチアジニル；ピリジル；ピリミジニル；ピラジニル；ピリダジニル；および、

--- (2) インドリル；インドリニル；イソインドリニル；ベンゾ〔b〕フラニル；2, 3-ジヒドロベンゾフラニル；1, 3-ジヒドロイソベンゾフラニル；2H-1-ベンゾピラニル；2H-クロメニル；クロマニル；ベンゾチエニル；1H-インダゾリル；ベンズイミダゾリル；ベンズオキサゾリル；ベンズイソオキサゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾトリアジニル；フタラジニル；1, 8-ナフチリジニル；キノリニル；イソキノリニル；キナゾリニル；キノキサリニル；ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジニル；ピリミド〔4, 5-d〕ピリミジニル；イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジニル；ピリドピリジニル；プテリジニルおよび1H-プリニル；からなる群より独立に選択される員であり；ここで、

上記(1)または(2)に列挙したいずれの部分も、(i)置換基 R^{14} (ここで、 R^{14} は、以下に定義すると同一の意味を有する。)によりそのいずれか1個以上の炭素原子；(ii)所望により置換基 R^{15} (ここで、 R^{15} は、以下に定義すると同一の意味を有する。)により、前記部分、および、その全ての互変異性体形および所望によりN-オキシド形の結合点ではないそのいずれか1個以上の窒素原子；および、(iii)0、1または2個の酸素原子による前記部分の結合点ではないそのいずれかの硫黄原子に関して、所望により、置換されており；さらにここで、
 --- R^{14} は、 $-(C_1-C_4)$ アルキル； $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル；フェニル；ベンジル；ピリジルおよびキノリニル(ここで、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジルまたはキノリニルは、0、1または2個の置換基-F、-Cl、-CH₃、-OR¹⁶、-NO₂、-CNまたは-NR¹⁶R¹⁷によって置換されている。)からなる群より選択される員であり；前記 R^{14} 基は、さらに、-F；-Cl；-CF₃；オキソ(=O)；-OR¹⁶；-NO₂；-CN；-C

(=O)OR¹⁶；-O-C(=O)R¹⁶；-C(=O)NR¹⁶R¹⁷；-O-C(=O)NR¹⁶R¹⁷；-NR¹⁶R¹⁷；-NR¹⁶C(=O)R¹⁷；-NR¹⁶C(=O)OR¹⁷；-NR¹⁶S(=O)₂R¹⁷および-S(=O)₂NR¹⁶R¹⁷からなり；なおさらにここで、

--- R^{15} は、-H；-NR¹⁶R¹⁷；-C(=O)R¹⁶；-OR¹⁶； $-(C_1-C_4)$ アルキル-OR¹⁶；-C(=O)OR¹⁶； $-(C_1-C_2)$ アルキル-C(=O)OR¹⁶；-C(=O)NR¹⁶R¹⁷； $-(C_1-C_4)$ アルキル； $-(C_2-C_4)$ アルケニル； $-(CH_2)_u-(C_3-C_7)$ シクロアルキル(ここで、uは、0、1または2である。)；フェニル；ベンジル；ピリジルおよびキノリニル(前記アルキル、アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジルまたはキノリニルは、0-3個の置換基 R^{11} で置換されている。)からなる群より独立に選択される員であり； R^{16} および R^{17} は、上記定義したのと同一の意味を有し；ここで、

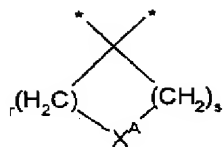
--- R^{11} は、-F；-Cl；-CO₂R¹⁸；-OR¹⁶；-CN；-C(=O)NR¹⁸R¹⁹；-NR¹⁸R¹⁹；-NR¹⁸C(=O)R¹⁹；-NR¹⁸C(=O)OR¹⁹；-NR¹⁸S(=O)_pR¹⁹；-S(=O)_pNR¹⁸R¹⁹(ここで、pは、1または2である。)； $-(C_1-C_4)$ アルキルおよび $-(C_1-C_4)$ アルコキシ(ここで、 R^{11} は、上記-OR¹⁶の意味を有し、 R^{16} は、 $-(C_1-C_4)$ アルキルと定義される。)からなる群より独立に選択される員であり；前記アルキルおよびアルコキシは、-F；-Cl； $-(C_1-C_2)$ アルコキシカルボニル； $-(C_1-C_2)$ アルキルカルボニルおよび $-(C_1-C_2)$ アルキルカルボニルオキシから独立に選択される0-3個の置換基によって各々独立に置換されており；ここで、

--- R^{18} および R^{19} は、-H； $-(C_1-C_4)$ アルキルおよびフェニルからなる群より独立に選択される。

--- R^9 は、-H； $-(C_1-C_4)$ アルキル； $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル；フェニル；ベンジル；ピリジル；-C(=O)OR¹⁸；-C(=O)R¹⁸；-OR¹⁸； $-(C_1-C_2)$ アルキル-OR¹⁸および $-(C_1-C_2)$ -アルキル-C(=O)OR¹⁸(ここで、 R^{18} は、上記定義したと同一の意味を有する。)からなる群より選択される員；または、Aは、意味：

-(b) -OP(=O)(OH)₂(ホスホリック)；-PH(=O)OH(ホスフィニック)；-P(=O)(OH)₂(ホスホニック)；-〔P(=O)(OH)-O(C₁-C₄)アルキル〕(アルキルホスホノ)；-P(=O)(OH)-O(C₁-C₄)アルキル(アルキルホスフィニル)；-P(=O)(OH)NH₂(ホスホルアミド)；-P(=O)(OH)NH(C₁-C₄)アルキルおよび-P(=O)(OH)NH

R^{25} (置換されたホスホルアミド); $-O-S(=O)_2OH$ (スルフィック); $-S(=O)_2OH$ (スルホンック); $-S(=O)_2NHR^{25}$ (アリールスルホンアミド); $-S(=O)_2NHR^{26}$; および、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{26}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(=O)NHS(=O)_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(=O)NHS(=O)_2N[(C_1-C_4)$ アルキル] $_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)(C_1-C_4)$ アルキル、 $-S(=O)_2NHC(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $-S(=O)_2NHC(=O)N[(C_1-C_4)$ アルキル] $_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^{25}$ 、 $-S(=O)_2NHCN$; $-S(=O)_2NHC(=S)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHC(=S)NHC(C_1-C_4)$ アルキル、 $-S(=O)_2NHC(=S)N[(C_1-C_4)$ アルキル] $_2$ および $-S(=O)_2NHS(=O)_2R^{25}$ からなるより選択されるアシルスルホンアミド; からなる群より選択される員を含む部分: ここで、
 $---R^{25}$ は、 $-H$; $-(C_1-C_4)$ アルキル; フェニルまたは $-OR^{18}$ である。
 $-W$ は、 $-O-$; $-S(O)_t-$ (ここで、 t は、0、1 または 2 である。); または、 $-N(R^3)-$ (ここで、 R^3 は、以下に定義すると同一の意味を有する。) であり;



[式中、

$---r$ および s は、独立に、0 ないし 4 であるが、ただし、 $r+s$ の合計は、少なくとも 1 であるが、5 より大ではなく;

$---X^A$ は、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{12}-$ または $-C(R^{12})_2-$ (ここで、各 R^{12} は、他とは独立に選択され、各々、上記したと同一の意味を有する。); $-NR^{15}-$ (ここで、 R^{15} は、上記定義したと同一の意味を有する。); $-O-$; または、 $-S(=O)_t-$ (ここで、 t は、0、1 または 2 である。) であり; 前記スピロ部分は、そのいずれか 1 つ以上の炭素原子に関して 0-3 個の置換基 R^{14} により、その窒素原子に関して 0-1 個の置換基 R^{15} により、その硫黄原子に関して 0-2 個の酸素原子により置換されている。) で表されるスピロ部分を形成し;

$-R^c$ および R^d は、それらの 1 つが $-H$ である必要がある以外は、 R^A および R^B について定義したと同一の意味を有し、それらは、相互にかつ R^A および R^B とは独立に

$-Y$ は、 $=C(R^{1a})-$ (ここで、 R^{1a} は、以下に定義すると同一の意味を有する。); または、 $-[N-(O)_k]-$ (ここで、 k は、0 または 1 である。) であり; ここで、

$---R^{1a}$ は、 $-H$; $-F$; $-Cl$; $-CN$; $-NO_2$; $-(C_1-C_4)$ アルキル; $-(C_2-C_4)$ アルキニル; フッ素化された $-(C_1-C_3)$ アルキル; フッ素化された $-(C_1-C_3)$ アルコキシ; $-OR^{16}$ および $-C(=O)NR^{12a}R^{12b}$ からなる群より選択される員であり; ここで、

$---R^{12a}$ および R^{12b} は、各々、独立に、 $-H$; $-CH_3$; $-CH_2CH_3$; $-CH_2CH_2CH_3$; $-CH_2(C_1-C_3)$; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$; $-CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(CH_3)_3$; シクロプロピル; シクロブチルまたはシクロペンチルである。

$-R^A$ および R^B は、各々、 $-H$; $-F$; $-CF_3$; $-(C_1-C_4)$ アルキル; $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル; フェニルおよびベンジル (ここで、前記シクロアルキル、フェニルおよびベンジル部分は、0-3 個の置換基 R^{10} で各々独立に置換され、 R^{10} は、上記定義したと同一の意味を有する。) からなる群より独立に選択される員であるか; または、

$-R^A$ および R^B は、一緒に合わさるが、 m が 1 である場合にのみ、式 (1. 2. 0):

【化 3】

(1.2.0)

選択され;

$-R^1$ および R^2 は、個々にまたは一緒に合わさって、以下に定義する通り、部分 B^2 の意味を含むいずれか 1 つまたは複数の環上に生じ、 R^1 および R^2 は、各々、 $-H$; $-F$; $-Cl$; $-CN$; $-NO_2$; $-(C_1-C_4)$ アルキル; $-(C_2-C_4)$ アルキニル; フッ素化された $-(C_1-C_3)$ アルキル; $-OR^{16}$; および $-C(=O)NR^{12a}R^{12b}$ (ここで、 R^{12a} および R^{12b} は、上記したと同一の意味を有する。) からなる群より独立に選択される員であり;

$-R^3$ は、 $-H$; $-(C_1-C_3)$ アルキル; フェニル; ベンジル; または、 $-OR^{16}$ (ここで、 R^{16} は、上記定義したと同一の意味を有する。) であり;

$-R^4$ 、 R^5 および R^6 は、個々にまたは一緒に合わさって、以下に定義する部分 B^1 の意味を含むいずれか 1 つまたは複数の環上に生ずることができ、 R^4 、 R^5 および R^6 は、各々、以下の:

$-(a) \quad -H$ (ただし、 R^5 および R^6 が、両方とも、

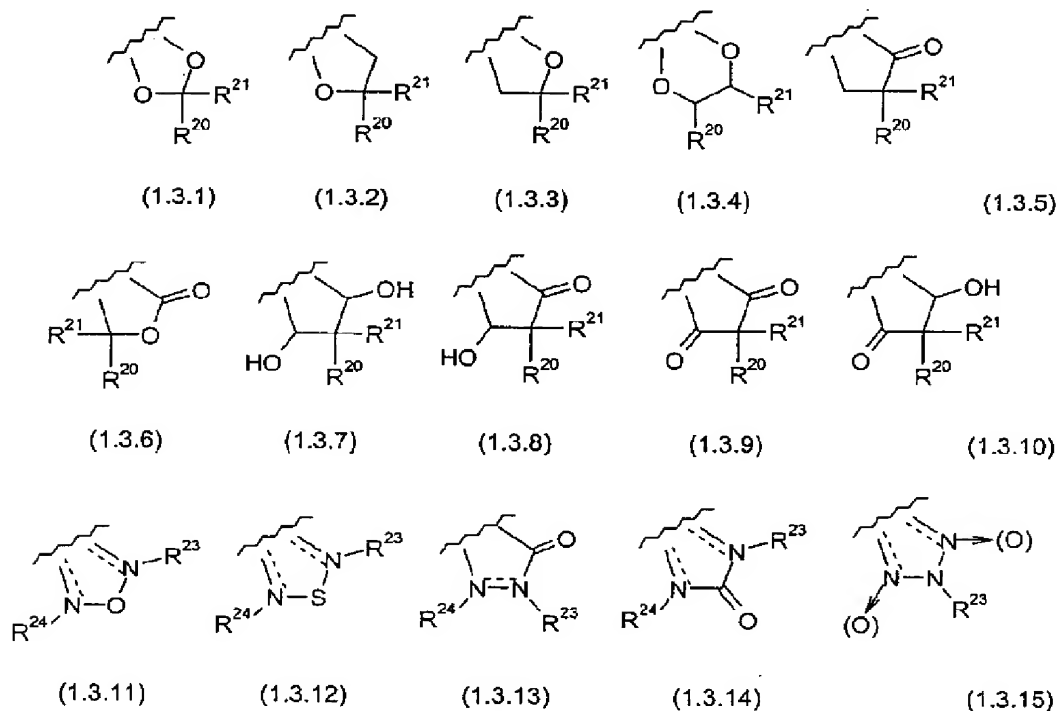
同時に-Hではない。) ; -F ; -C1 ; - (C₂-C₄) アルキニル ; -R¹⁶ ; -OR¹⁶ ; -S (=O)_p R¹⁶ ; -C (=O) R¹⁶ ; -C (=O) OR¹⁶ ; -OC (=O) R¹⁶ ; -CN ; -NO₂ ; -C (=O) NR¹⁶ R¹⁷ ; -OC (=O) NR¹⁶ R¹⁷ ; -NR^{12a} C (=O) NR¹⁶ R¹⁷ ; -NR^{12a} C (=NR¹²) NR¹⁶ R¹⁷ ; -NR^{12a} C (=NCN) NR¹⁶ R¹⁷ ; -NR^{12a} C (=N-NO₂) NR¹⁶ R¹⁷ ; -C (=NR^{12a}) NR¹⁶ R¹⁷ ; -CH₂C (=NR^{12a}) NR¹⁶ R¹⁷ ; -OC (=NR^{12a}) NR¹⁶ R¹⁷ ; -OC (=N-NO₂) NR¹⁶ R¹⁷ ; -NR¹⁶ R¹⁷ ; -CH₂NR¹⁶ R¹⁷ ; -NR^{12a} C (=O) R¹⁶ ; -NR^{12a} C (=O) OR¹⁶ ; =N OR¹⁶ ; -NR^{12a} S (=O)_p R¹⁷ ; -S (=O)_p NR¹⁶ R¹⁷ ; および、-CH₂C (=NR^{12a}) NR¹⁶ R¹⁷ ; ここで、

--pは、0、1または2であり；R^{12a}、R¹⁶およびR¹⁷は、上記定義したと同一の意味を有する。
 - (b) - (C₁-C₄) アルキル；および、- (C₁-C₄) アルコキシ（ここで、R⁴、R⁵またはR⁶は、上記(A)の下の一OR¹⁶の意味を有し、R¹⁶は、- (C₁-C₄) アルキルと定義され、前記アルキルおよびアルコキシは、各々、独立に、0-3個の置換基-Fまたは-C1で；または、0または1個の置換基 (C₁-C₂) アルコキシカルボニル-；(C₁-C₂) アルキルカルボニル-または (C₁-C₂) アルキルカルボニルオキシで置換されている。)；および、

- (c) フェニル；ベンジル；フラニル；テトラヒドロフラニル；オキセタニル；チエニル；テトラヒドロチエニル；ピロリル；ピロリジニル；オキサゾリル；オキサゾリジニル；イソオキサゾリル；イソオキサゾリジニル；チアゾリル；チアゾリジニル；イソチアゾリル；イソチアゾリジニル；ピラゾリル；ピラゾリジニル；オキサジアゾリル；チアジアゾリル；イミダゾリル；イミダゾリジニル；ビリジニル；ピラジニル；ビリミジニル；ピリダジニル；ピペリジニル；ピペラジニル；トリアゾリル；トリアジニル；テトラゾリル；ピラニル；アゼチジニル；モルホリニル；パラチアジニル；インドリル；インドリニル；ベンゾ〔b〕フラニル；2、3-ジヒドロベンゾフラニル；2-H-クロメニル；クロマニル；ベンゾチエニル；1-H-インダゾリル；ベンズイミダゾリル；ベンズオキサゾリル；ベンズイソオキサゾリル；ベンズチアゾリル；キノリニル；イソキノリニル；フタラジニル；キナゾリニル；キノキサリニルおよびアリニルからなる群より選択されるアリールまたはヘテロサイクリル部分（ここで、前記アリールおよびヘテロサイクリル部分は、各々、0-2個の置換基R¹⁴（ここで、R¹⁴は、上記定義したと同一の意味を有する。）で独立に置換されている。）；または、B¹がフェニルである場合に、

- (d) R⁵およびR⁶は、一緒に合わさって、部分式 (1.3.1) - (1.3.15)：

【化4】



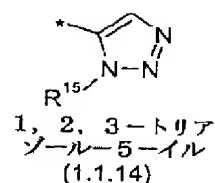
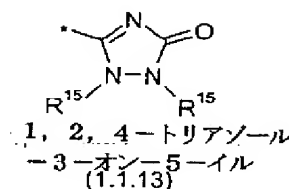
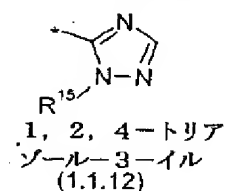
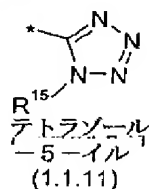
〔式中、

--R²⁰およびR²¹は、各々、-H；-F；-C1；-CH₃；-CH₂F；-CHF₂；-CF₃；-OCH₃お

よび-OCF₃からなる群より独立に選択される員であり；

--R²³およびR²⁴は、各々、独立に、-H；-C

H_3 ; $-OCH_3$; $-CH_2CH_3$; $-OCH_2CH_3$; $-CH_2CH_2CH_3$; $-CH_2(CH_3)_2$; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$; $-CH_2CH(CH_3)_2$; $-C(CH_3)_3$ であるか; または、存在せず
 (この場合、点線-----は、二重結合を表すが、ただし、部分式(1. 3. 11)では、 R^{23} および R^{24} は、同時に両方とも存在しないことはできない。)からなる群より選択される員である部分を形成する。からなる群より独立に選択される員であり;
 $-B^1$ は、3-ないし7-員単環である飽和または不飽和炭素環システムか、または、7-ないし12-員縮合または不連続多環を含み; 所望により、その1つの炭素原子は、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよく; Nが選択される場合、その第2の炭素原子は、所望により、N、OまたはSから選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよく; ここで、 B^1 を定義する前記部分は、そのいずれか1つまたは複数の環上を R^4 、 R^5 および R^6 によって置換され



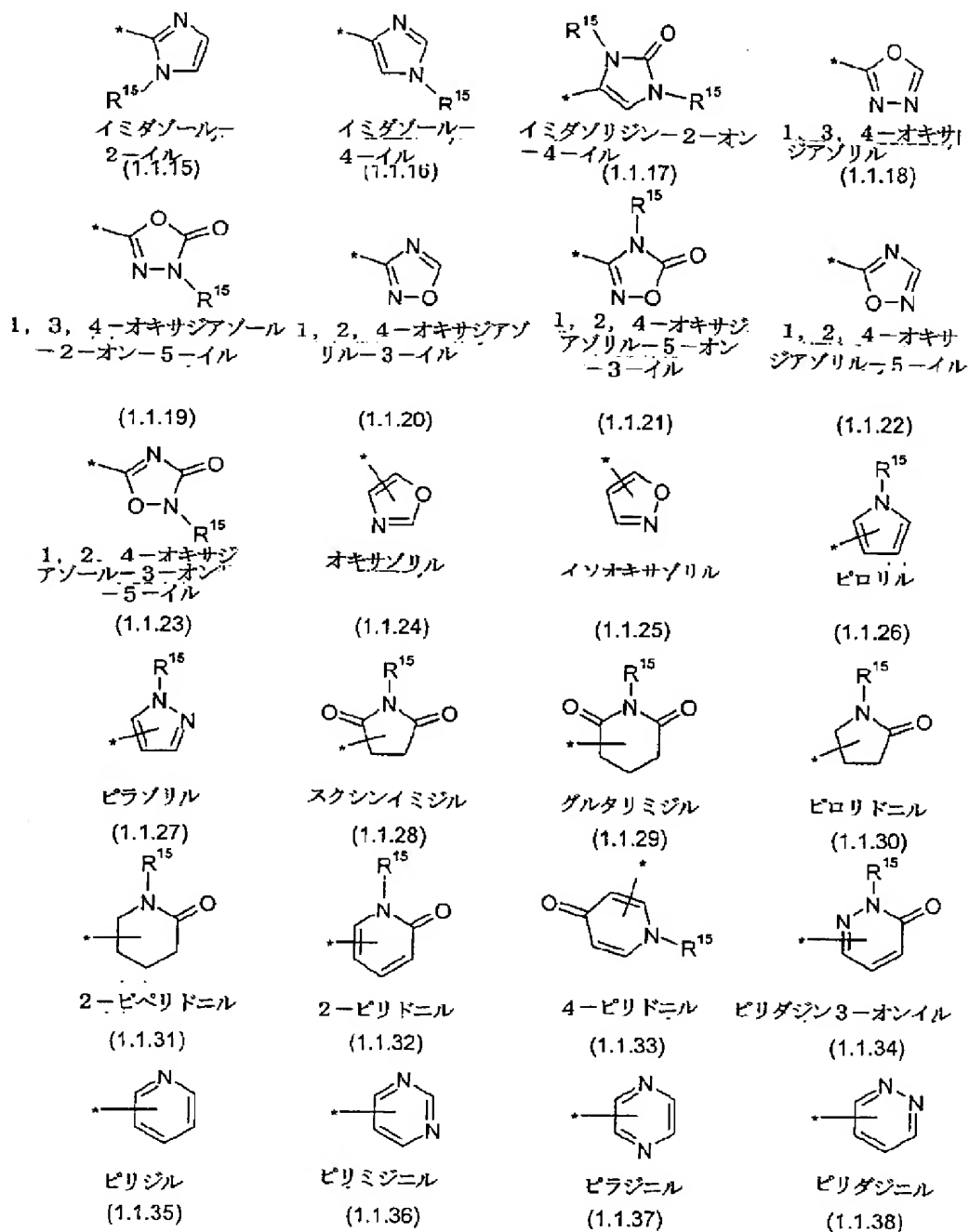
【化6】

ており、これら R^4 、 R^5 および R^6 は、上記定義したと同一の意味を有し;

$-B^2$ は、3-ないし7-員単環である飽和または不飽和炭素環システムか、または、7-ないし12-員縮合または不連続多環を含み; 所望により、その1つの炭素原子は、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよく; Nは、所望により、N、OまたはSから選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよいその第2の炭素原子から選択され; ここで、 B^2 を定義する前記部分は、そのいずれか1つまたは複数の環上を R^1 および R^2 によって置換され、 R^1 および R^2 は、上記定義したと同一の意味を有する。)で表される化合物; または、その薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】 Aが、部分式(1. 1. 4)(ここで、 v は、0または1である。)で表される部分であり、 R^8 が、部分式(1. 1. 11)-(1. 1. 38):

【化5】

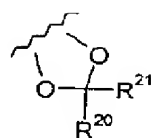


〔式中、“★”は、各部分式(1.1.11)－(1.1.38)の式(1.0.0)の残り部分に対する結合点を示し；部分式(1.1.11)－(1.1.38)の各炭素原子は、所望により、置換基R¹⁴によって置換され；R¹⁴およびR¹⁵は、請求項1と同一の意味を有する。〕および、その全ての互変異性体形および所望によりN-オキシド形からなる群より選択される員である、

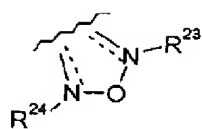
請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 部分B¹がフェニルであり；R⁵およびR⁶が、一緒に合わさって、部分式(1.3.1)、(1.3.11)、(1.3.12)および(1.3.15)；

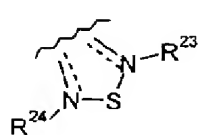
【化7】



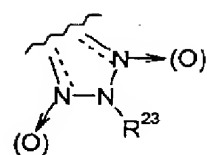
(1.3.1)



(1.3.11)



(1.3.12)



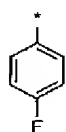
(1.3.15)

からなる群より選択される員である部分を形成する、請求項1に記載の化合物。

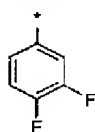
【請求項4】 式(1.0.0)で表される前記化合物

の左手末端が以下の部分式(1.8.1)～(1.8.72)：

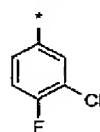
【化8】



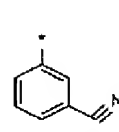
(1.8.1)



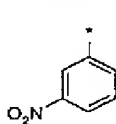
(1.8.2)



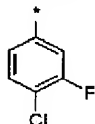
(1.8.3)



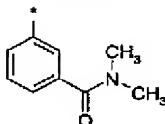
(1.8.4)



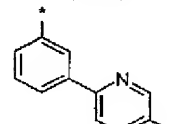
(1.8.5)



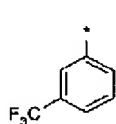
(1.8.6)



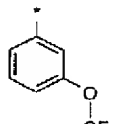
(1.8.7)



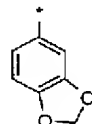
(1.8.8)



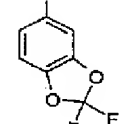
(1.8.9)



(1.8.10)

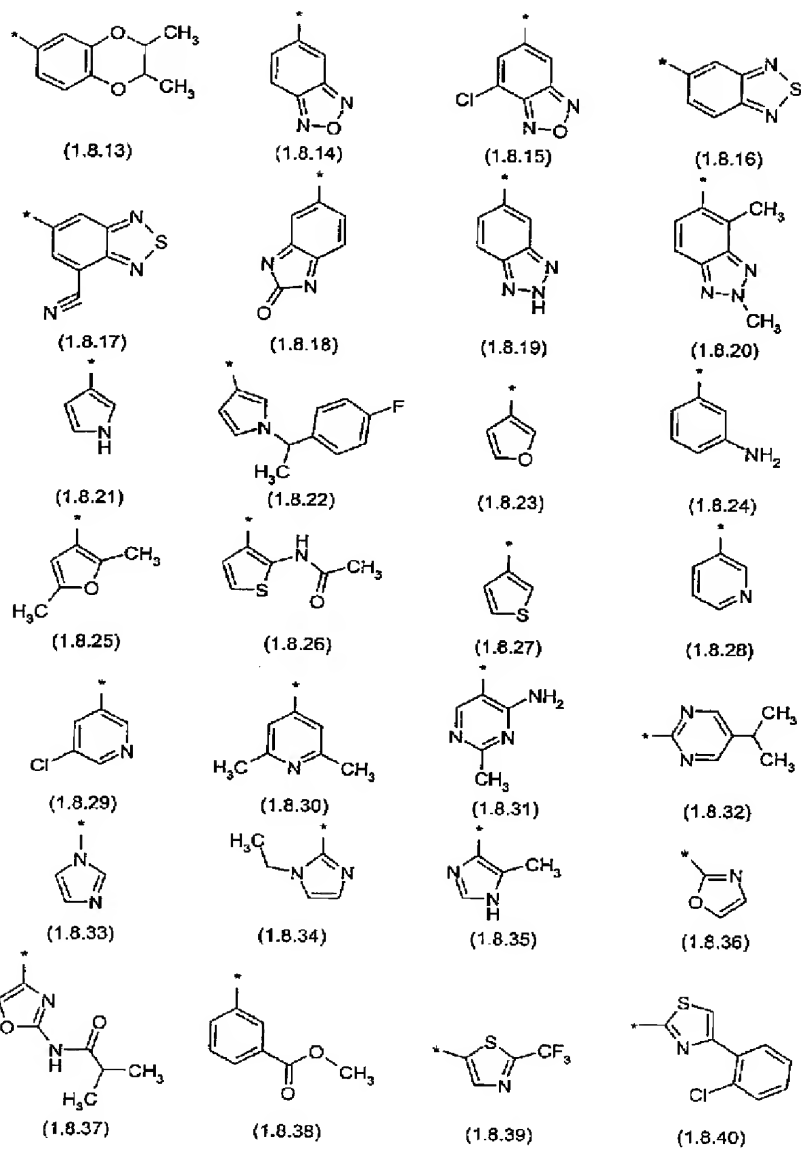


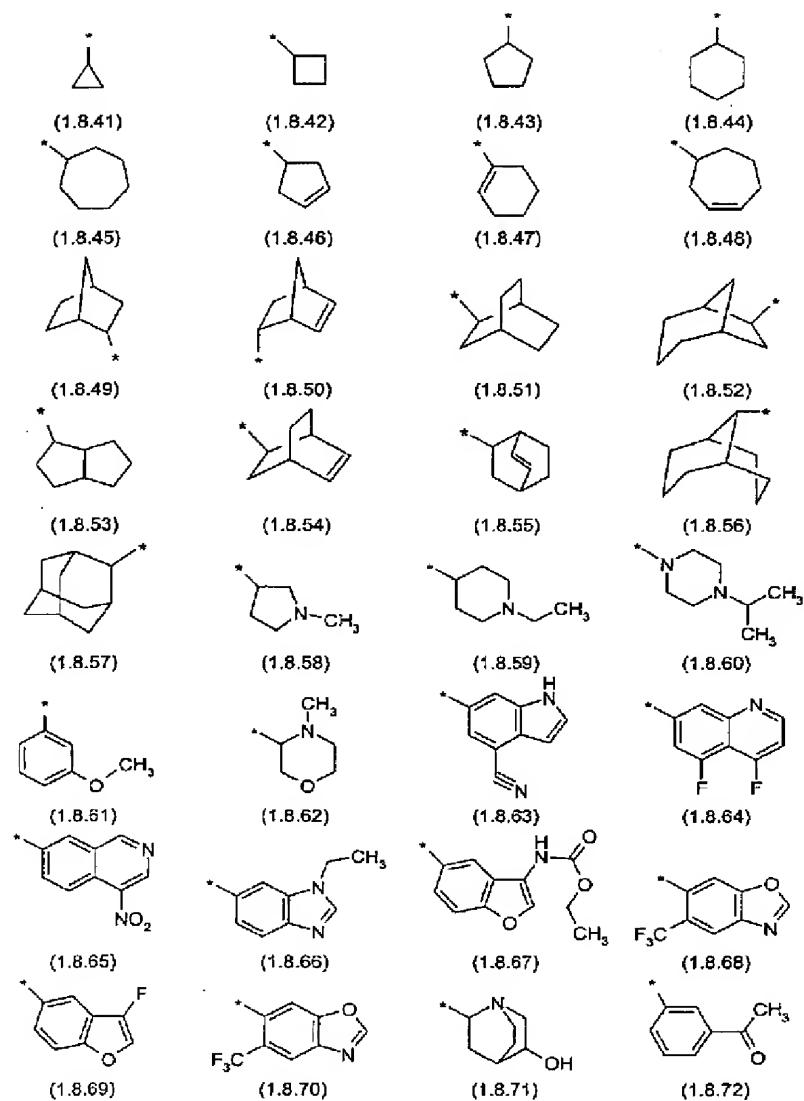
(1.8.11)



(1.8.12)

【化9】



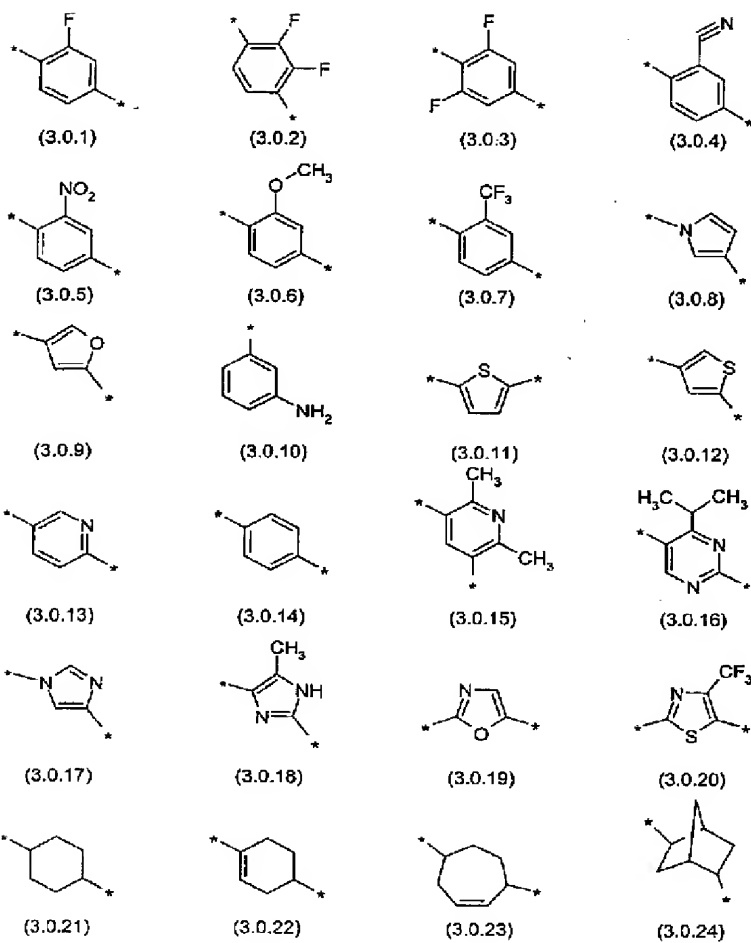


によって表されるように、 B^1 と置換基 R^4 、 R^5 および R^6 とが選択される、請求項1に記載の化合物。

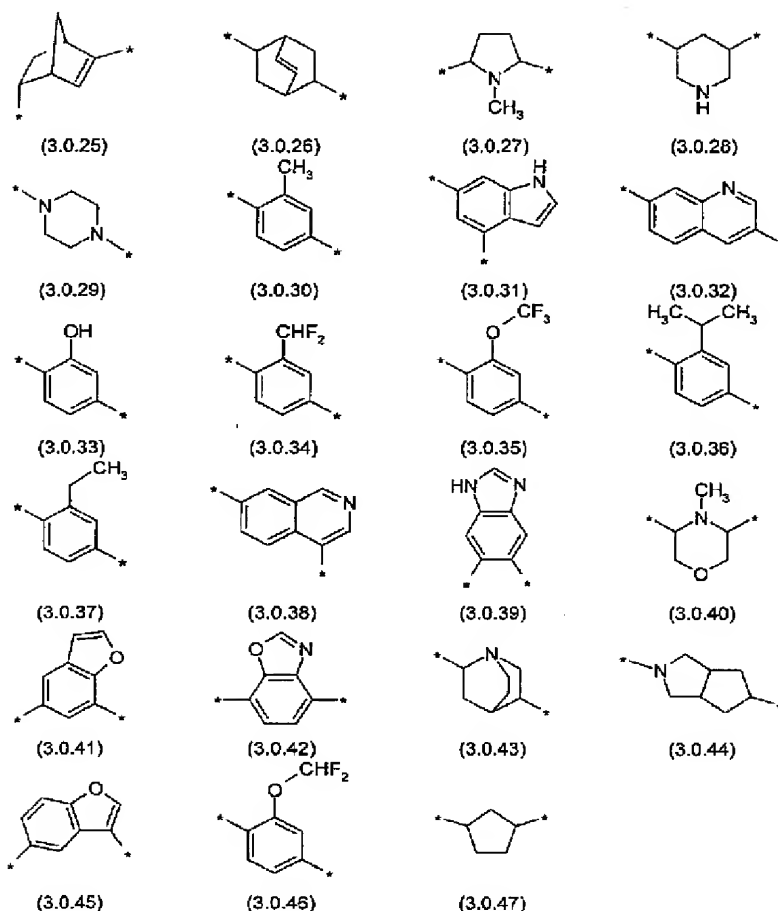
【請求項5】 式(1.0.0)で表される前記化合物

の右手末端の本部分が以下の部分式(3.0.1)－(3.0.47)：

【化11】



【化 1 2】



によって表されるように、 B^2 と置換基 R^1 および R^2 とが選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 前記化合物が、以下の：式(6.0.30)の〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-フェニル〕-酢酸メチルエステル；式(6.0.31)の2-〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-フェニル〕-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル；式(6.0.32)の2-〔4-〔〔2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-フェニル〕-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル；式(6.0.35)の〔3-フルオロ-4-〔〔2-(フオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-フェニル〕-酢酸メチルエステル；式(6.0.36)の1-〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-3-フルオロ-フェニル〕-シクロブタンカルボン酸エチルエステル；式(6.0.37)の1-〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-3-フルオロ-フェニル〕-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル；式(6.0.38)の〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-3-フルオロ-フェニル〕-酢酸メチルエステル；式(6.0.39)の1-〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-フェニル〕-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル；式(6.5.1)の2-〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-フェニル〕-2-メチル-プロピオン酸；式(6.5.2)の2-〔4-〔〔2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-フェニル〕-2-メチル-プロピオン酸；式(6.5.3)の1-〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-3-フルオロ-フェニル〕-シクロブタンカルボン酸；式(6.5.4)の2-〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-3-フルオロ-フェニル〕-2-メチル-プロピ

ル〕-3-フルオロ-フェニル〕-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル；式(6.0.38)の〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-3-フルオロ-フェニル〕-酢酸メチルエステル；式(6.0.39)の1-〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-フェニル〕-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル；式(6.5.1)の2-〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-フェニル〕-2-メチル-プロピオン酸；式(6.5.2)の2-〔4-〔〔2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-フェニル〕-2-メチル-プロピオン酸；式(6.5.3)の1-〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-3-フルオロ-フェニル〕-シクロブタンカルボン酸；式(6.5.4)の2-〔4-〔〔2-(ベンゾ〔1,3〕ジオキサロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル〕-3-フルオロ-フェニル〕-2-メチル-プロピ

オン酸；式(6.5.5)の2-[3-フルオロ-4-([2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-フェニル]-2-メチル-プロピオン酸；式(6.5.6)の1-[4-([2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸；式(6.5.7)の2-[4-([2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-3-フルオロ-フェニル]-プロピオン酸；式(6.5.8)の2-[4-([2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-3-メトキシ-フェニル]-2-メチル-プロピオン酸；式(6.5.9)の2-[4-([2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-3-メトキシ-フェニル]-2-メチル-プロピオン酸；式(6.5.10)の2-[4-([2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-3-メトキシ-フェニル]-2-メチル-プロピオン酸；式(6.5.11)の[3-フルオロ-4-([2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-フェニル]-酢酸；式(6.5.12)の[4-([2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-フェニル]-酢酸；式(6.5.13)の1-[4-([2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-3-フルオロ-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸；式(6.5.14)の[4-([2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-3-フルオロ-フェニル]-酢酸；式(6.5.15)の[4-([2-(3-シアノ-フェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-3-フルオロ-フェニル]-酢酸；式(6.5.16)の[4-([2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-3-フルオロ-フェニル]-酢酸；式(6.5.17)の2-[4-([2-(ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾロ-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メチル]-フェニル]-2-メチル-プロピオン酸；式(6.5.18)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-N-[4-(1-カルバモイル-1-メチル-エチル)-ベンジル]-ニコチンアミド；式(6.5.19)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-N-(4-カルバモイル

メチル-ベンジル)-ニコチンアミド；式(6.5.20)のN-(4-カルバモイルメチル-2-フルオロ-ベンジル)-2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ニコチンアミド；式(6.5.21)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-N-[4-(1-カルバモイル-1-メチル-エチル)-2-フルオロ-ベンジル]-ニコチンアミド；式(6.5.22)のN-[4-(1-カルバモイル-1-メチル-エチル)-2-フルオロ-ベンジル]-2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ニコチンアミド；式(6.5.23)の2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-[2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-ベンジル]-ニコチンアミド；式(6.5.24)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-N-[4-(1-メチル-1-メチルカルバモイル-エチル)-ベンジル]-ニコチンアミド；式(6.5.25)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-N-[4-(1-(シクロプロピルメチル-カルバモイル)-1-メチル-エチル)-ベンジル]-ニコチンアミド；式(6.5.26)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-N-[4-(1-エチルカルバモイル-1-メチル-エチル)-ベンジル]-ニコチンアミド；式(6.5.27)の2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)-ベンジル]-ニコチンアミド；式(6.5.28)の2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-[4-(1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル)ベンジル]-ニコチンアミド；式(6.5.29)のN-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル)ベンジル]-2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ニコチンアミド；式(6.5.30)の5-クロロ-2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-[4-(1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル)ベンジル]-ニコチンアミド；式(6.5.31)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-5-クロロ-N-[4-(1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル)ベンジル]-ニコチンアミド；および、式(6.5.32)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソロ-5-イルオキシ)-N-[4-(1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル)ベンジル]-ニコチンアミド；からなる群より選択される員である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 好酸球の活性化および脱顆粒を制御するPDE4アイソザイムによって媒介される病気、疾患または状態に苦しむ患者を処置する方法であって、前記処置の必要のある前記患者に式(1.0.0)で表される化合物の治療学的に有効な量を投与することを含む方法。

【請求項8】 好酸球の活性化および脱顆粒を制御する PDE 4 イソザイムによって媒介される病気、疾患または状態に苦しむ患者を処置するのに使用される医薬組成物であって、請求項1に記載の式 (1 . 0 . 0) で表される化合物の治療学的に有効な量をその薬学的に許容可能なキャリアーとともに含む医薬組成物。

【請求項9】 前記病気、疾患または状態が、
—いかなる型、病因または病原をも有するぜん息；または、アトピー性ぜん息、非アトピー性ぜん息、アレルギー性ぜん息、アトピー性気管支 I g E - 媒介ぜん息、気管支ぜん息、特発性のぜん息、真性ぜん息、病態生理学障害により生ずる内因性ぜん息、環境因子により生ずる外因性ぜん息、未知または不顕性の原因を有する特発性のぜん息、非アトピー性のぜん息、ぜん息性気管支炎、気腫性ぜん息、運動誘発性のぜん息、作業性のぜん息、細菌、真菌、原生動物またはウイルス感染により生ずる感染性のぜん息、非アレルギー性ぜん息、引き始めのぜん息、ハアハアゼイゼイという乳児症候群からなる群より選択される員であるぜん息；

—慢性または急性の気管支収縮；慢性気管支炎；細気道閉塞；および、気腫；

—いかなる型、病因または病原をも有する閉塞性または炎症性の気道疾患；または、ぜん息、じん肺、慢性好酸性の肺炎、慢性の肺動脈閉塞疾患 (COPD) 、それと関連する慢性気管支炎、肺気腫または呼吸困難を含む COPD 、不可逆進行性の気道閉塞を特徴とする COPD 、成人の呼吸窮迫症候群 (ARDS) 、他の薬剤療法に起因する気道過反応性の悪化からなる群より選択される員である閉塞性または炎症性の気道疾患；

—いかなる型、病因または病原をも有するじん肺症；または、アルミニウム沈着症またはボーキサイト労働者症、炭粉症または坑夫ぜん息、石棉沈着症または蒸気管取り付け工ぜん息、石粉症または火打ち石症、ダチョウの羽毛からの塵芥を吸入することによって生ずる睫毛脱落症、鉄粒子の吸入によって生ずる鉄症、珪肺症または研ぎ師症、綿線維沈着症または綿ごみぜん息、および、タルクじん肺症からなる群より選択される員であるじん肺症；

—いかなる型、病因または病原をも有する気管支炎；または、急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラギン酸から誘発される気管支炎、カタル性の気管支炎、クループ性の気管支炎、乾性気管支炎、感染性のぜん息性気管支炎、増殖性の気管支炎、ブドウ球菌性または連鎖球菌性の気管支炎、および、小胞性の気管支炎からなる群より選択される員である気管支炎；

—いかなる型、病因または病原をも有する気管支拡張症；または、円柱状気管支拡張症、嚢状気管支拡張症、紡錘状気管支拡張症、細気管支拡張症、嚢胞性気管支拡張症、乾性気管支拡張症、および、小胞気管支拡張症からなる群より選択される員である気管支拡張症；

—季節的なアレルギー性鼻炎；もしくは、持続性アレルギー鼻炎；または、いかなる型、病因または病原をも有する副鼻腔炎；あるいは、化膿性または非化膿性副鼻腔炎、急性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎、および、篩骨、前頭、上顎または蝶形骨副鼻腔炎からなる群より選択される員である副鼻腔炎；

—いかなる型、病因または病原をも有する慢性関節リウマチ；または、急性関節炎、急性痛風関節炎、慢性炎症性関節炎、変形性関節症、感染性関節炎、ライム関節炎、増殖性関節炎、乾癬性関節炎、および、椎骨関節炎からなる群より選択される員である慢性関節リウマチ；
—痛風ならびに炎症を伴う熱および痛み；

—いかなる型、病因または病原をも有する好酸球関連疾患；または、好酸球増加症、肺浸潤好酸増加症、レフラ-症候群、慢性好酸性肺炎、熱帯性肺好酸球増加症、気管支肺炎アスペルギラス症、アスペルギロー-ム、好酸球を含有する肉芽腫、アレルギー性肉芽腫性脈管炎またはチャ-グーストラウス症候群、結節性多発動脈炎 (PAN) 、および、全身性壊死脈管炎からなる群より選択される員である好酸球関連疾患；

—アトピー性皮膚炎；もしくは、アレルギー性皮膚炎；または、アレルギー性またはアトピー性湿疹；

—いかなる型、病因または病原をも有するじんま疹；または、免疫媒介じんま疹、補体媒介じんま疹、じんま疹生成物質誘発じんま疹、物理的原因物質誘発のじんま疹、ストレス誘発じんま疹、特発性じんま疹、急性じんま疹、慢性じんま疹、血管性水腫、コリン作働性じんま疹、常染色体優位形または後天形の寒冷じんま疹、接触じんま疹、巨大じんま疹、および、圧疹状じんま疹からなる群より選択される員であるじんま疹；

—いかなる型、病因または病原をも有する結膜炎；または、照射性結膜炎、急性カタル性結膜炎、急性伝染性結膜炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性結膜炎、慢性カタル性結膜炎、化膿性結膜炎、および、春季結膜炎からなる群より選択される員である結膜炎；

—いかなる型、病因または病原をも有するブドウ膜炎；または、ブドウ膜の全部または一部の炎症、前部ブドウ膜炎、虹彩炎、毛様体炎、虹彩毛様体炎、肉芽腫ブドウ膜炎、非肉芽腫ブドウ膜炎、水晶体抗原性のブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、脈絡膜毛様体炎、および、脈絡網膜炎からなる群より選択される員であるブドウ膜炎；

—乾癬；

—いかなる型、病因または病原をも有する多発性硬化症；または、原発進行性多発硬化症、および、再発性弛張多発性硬化症からなる群より選択される員である多発性硬化症；

—いかなる型、病因または病原をも有する自己免疫/炎症性疾患；または、自己免疫血液病、溶血性貧血、無形成貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、ヴェーゲ

ナ肉芽腫症、皮膚筋炎、活動性慢性肝炎、重症筋無力症、ステイヴェンズ・ジョンソン症候群、特発性スパー、自己免疫炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、内分泌性眼障害、グレーブズ病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、原発性胆汁性肝硬変、若年型糖尿病または真性糖尿病タイプⅠ、前部ブドウ膜炎、肉芽腫性または後部ブドウ膜炎、乾性角結膜炎、流行性角結膜炎、広汎性間隙肺線維症または間隙性肺線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、乾癬性関節炎、ネフローゼ症候群を伴うかまたは伴わない糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、特発性ネフローゼ症候群、微小変化ネフロパシー、炎症性／過増殖性皮膚病、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、家族性良性天疱瘡、紅斑性天疱瘡、落葉状天疱瘡、および、尋常性天疱瘡からなる群より選択される員である自己免疫／炎症性疾患；

ー器官移植手術に伴う異質遺伝子型の移植拒絶反応の予防；

ーいかなる型、病因または病原をも有する炎症性腸疾患（IBO）；または、潰瘍性大腸炎（UC）、膠原性大腸炎、結腸炎ポリープ症、経壁大腸炎、および、クローン病（CD）からなる群より選択される員である炎症性腸疾患；

ーいかなる型、病因または病原をも有する敗血症性ショック；または、腎不全、急性腎不全、悪質液、マラリア性悪質液、下垂体悪質液、尿毒性悪質液、心臓悪質液、副腎悪質液またはアジソン病、癌性悪質液、および、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）による感染に起因する悪質液からなる群より選択される員である敗血症性ショック；

ー肝損傷；

ー肺高血圧症；および、低酸素症誘発肺高血圧症；

ー骨喪失症；原発性骨粗しょう症；および、続発性骨粗しょう症；

ーいかなる型、病因または病原をも有する中枢神経系障害；または、うつ病、パーキンソン病、学習および記憶障害、晩期ジスキネジー、薬物依存症、動脈硬化性痴呆、および、ハンティングトン舞踏病、ウィルソン病、麻痺痙攣および視床萎縮に随伴する痴呆からなる群より選択される員である中枢神経系障害；

ー感染；特に、HIV-1、HIV-2およびHIV-3；サイトメガロウイルス（CMV）；インフルエンザ；アデノウイルス；ならびに、帯状疱疹および単純疱疹を含め疱疹ウイルスからなる群より選択される員であるウイルスを含む、複製またはその他の生命活動に悪影響を与えるように、宿主でTNF- α の生成を増大させるウイルスまたは宿主でTNF- α の調節上昇に反応するウイルスによる感染；

ーポリミキシン類、ポリマイシンB；イミダゾール類、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾールおよび

ケトコナゾール；トリアゾール類、フルコナゾールおよびアイトラナゾール；および、アンホテリシン類、アンホテリシンBおよびリボゾームアンホテリシンBを含むがそれらに限定されるのではない全身性酵母および真菌の処置のために選択される他の薬剤と同時に投与される時に、宿主でTNF- α による調節低下に反応するかまたはTNF- α 生成を引出す酵母および真菌感染；および、

ー虚血－再灌流損傷；自己免疫性糖尿病；レチナール自己免疫；慢性リンパ性白血病；HIV感染；エリテマトーデス；腎臓および尿管疾患；尿生殖器および胃腸病；および、前立腺疾患；からなる群より選択される1つ以上の員を含む、請求項8に記載の方法。

【請求項10】 以下の：

（a） ジロイトン；ABT-761；フェンロイトン；テボキサリン；アボット-79175；アボット-85761；式（5.2.8）で表されるN-（5-置換された）-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド類；式（5.2.10）で表される2,6-ジ-ト-ブチルフェノールヒドラゾン類；式（5.2.11）で表されるゼネカZD-2138；式（5.2.12）で表されるSB-210661；ピリジニル置換された2-シアノナフタレン化合物L-739,010；2-シアノキノリン化合物L-746,530；インドールおよびキノリン化合物MK-591、MK-886およびBAYx1005からなる群より選択される、ロイコトリエン合成阻害剤、5-リボキシゲナーゼ（5-LO）阻害剤および5-リボキシゲナーゼ活性化蛋白質（FLAP）アンタゴニスト；

（b） フェノチアジン-3-オン化合物L-651,392；アミジノ化合物CGS-25019c；ベンズオキサゾールアミン化合物オンタゾーラスト；ベンゼンカルボキシイミドアミド化合物BII L284/260；ザファールカスト化合物、アブルーカスト化合物、モンテルカスト化合物、プラフルカスト化合物、バルルカスト（MK-679）化合物、RG-12525化合物、Ro-245913化合物、イラルカスト（CGP-45715A）化合物およびBAYx7195化合物；からなる群より選択されるロイコトリエンLTB₄、LTC₄、LTD₄およびLTE₄に対する受容体アンタゴニスト；

（c） PDE₄阻害剤；

（d） 5-リボキシゲナーゼ（5-LO）阻害剤；および、5-リボキシゲナーゼ活性化蛋白質（FLAP）アンタゴニスト；

（e） 5-リボキシゲナーゼ（5-LO）と血小板活性化因子（PAF）のアンタゴニストとの二重阻害剤；

（f） LTB₄、LTC₄、LTD₄およびLTE₄のロイコトリエンアンタゴニスト（LTRA s）；

（g） 抗ヒスタミンH₁受容体アンタゴニストのセチ

リジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチンおよびクロルフェニラミン；

(h) 胃内保護H₂受容体アンタゴニスト；

(i) プロピルヘキセドリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、ソイドエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシメタゾリン塩酸塩およびエチルノルエピネフリン塩酸塩からなる群より選択される、うつ血除去使用のために経口または局所投与される、 α_1 -および α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮剤交換神経様作用因子；

(j) 上記(a)に列挙した5-リボキシゲナーゼ

(5-L0)の1つ以上の阻害剤と組合された上記

(i)に列挙した1つ以上の α_1 -および α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト；

(k) 抗コリン作動剤イプラトロピウムブロマイド；チオトロピウムブロマイド；オキシトロピウムブロマイド；ピレンゼピン；および、テレンゼピン；

(l) メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、ターブタリン、オルシプレナリン、ビトルテロールおよびビルブテロールからなる群より選択される β_1 - β_4 -アドレナリン受容体アゴニスト；

(m) テオフィリンおよびアミノフィリン；

(n) ナトリウムクロモグリケート；

(o) ムスカリン様受容体(M1、M2およびM3)アンタゴニスト；

(p) COX-1阻害剤(NSAIDs)；および、酸化窒素NSAIDs；

(q) COX-2選択性阻害剤ロフェコキシブ；

(r) インスリン様成長因子タイプI(IGF-1)模倣剤；

(s) シクレソニド；

(t) プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ベクロメタゾンジプロピオネート、ブデソニド、フルチカゾンプロピオネートおよびモメタゾンフロートからなる群より選択される、全身性副作用の少ない、吸入されるグルココルチコイド類；

(u) トリプターゼ阻害剤；

(v) 血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；

(w) 内因性炎症に対して活性なモノクローナル抗体；

(x) IPL576；

(y) エタネルセプト、インフリキシマブおよびD2E7からなる群より選択される抗-腫瘍壊死因子(TNF α)剤；

(z) レフルノマイドからなる群より選択されるDM

ARDs；

(aa) TCRペプチド類；

(bb) インターロイキン転化酵素(ICE)阻害剤；

(cc) IMPDH阻害剤；

(dd) VLA-4アンタゴニストに関連する結合分子阻害剤；

(ee) カテプシン類；

(ff) MAPキナーゼ阻害剤；

(gg) グルコース-6ホスフェートデヒドロゲナーゼ阻害剤；

(hh) キニン-B₁-およびB₂-受容体アンタゴニスト；

(ii) 親水性基と組合わさったオーロチオ基形の金；

(jj) シクロスボリン、アザチオプリンおよびメソトレキセートからなる群より選択される免疫抑制剤；

(kk) コルヒチンからなる群より選択される抗-痛風剤；

(ll) オーロプリノールからなる群より選択されるキサンチンオキシダーゼ阻害剤；

(mm) プロベンシド、スルフィンピラゾンおよびベンズブロマロンからなる群より選択される尿酸排泄剤；

(nn) ビンブラスチンおよびビンクリスチンからなる群より選択される抗有糸分裂剤である抗新生物剤；

(oo) 成長ホルモン分泌促進剤；

(pp) ストロメリシン類、コラゲナーゼ類、ゼラチナーゼ類、アグレカナーゼ、コラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメリシン-1(MMP-3)、ストロメリシン-2(MMP-10)およびストロメリシン-3(MMP-11)からなる群より選択されるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)の阻害剤；

(qq) 形質変換成長因子(TGF β)；

(rr) 血小板誘導成長因子(PDGF)；

(ss) 基礎線維芽細胞成長因子(bFGF)からなる群より選択される線維芽細胞成長因子；

(tt) 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；

(uu) カプサイシン；

(vv) NKP-608C；SB-233412(タルネタント)およびD-4418からなる群より選択されるタキキニンNK₁およびNK₃受容体アンタゴニスト；

(ww) UT-77およびZD-0892からなる群より選択されるエラスターゼ阻害剤；および、

(xx) アデノシンA_{2a}受容体アゴニスト；

からなる群より選択される1つ以上の員と一緒に請求項1に記載された式(1.0.0)で表される化合物との

組合せ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 1. 0 同時継続出願のリファレンス

1998年3月10日にともに出願され、1998年10月15日にWO 98/45268として公開され；1997年4月4日に出版され、現在、放棄され；PDE4アイソザイムの阻害剤としての生物学的活性を有し、かくして、炎症性、呼吸性およびアレルギー性疾患および状態の処置に有用なニコチンアミド誘導体を開示する出願セリアルNo. 60/043403（代理人ドケットNo. PC9762）による優先権を主張する；同時継続国際出願およびそれに基づく米国出願、セリアルNo. PCT/IB98/00315（代理人ドケットNo. PC9762A）を参照する。上記した出願には、本発明の新規化合物；または、それらのPDE4アイソザイムに対する予想だにしなかった高レベルの阻害選択性を当業者に教示するものを何ら開示していない。

【0002】1999年6月30日に出版され；1998年10月21日に出版され、化合物およびN-置換されたニコチンアミド誘導体を製造するための方法を開示する出願セリアルNo. 60/105,120（代理人ドケットNo. PC10096）よりの優先権を主張する；同時継続出願セリアルNo. 09/345,185をもた参照する。しかし、開示されている化合物および方法は、本発明の化合物および方法と同一ではない。

【0003】本出願と同日に出願された同時継続出願（代理人ドケットNos. PC11712；PC11848；PC11893；PC11894；PC11896；およびPC11897）をさらに参照とするが、これらは、PDE4アイソザイムの阻害剤として有用なニコチンアミド誘導体の他の類に関する。前記継続出願の全ての開示は、それらの全体を参照とすることによって本明細書に組込む。

【0004】 2. 0 発明の背景

3', 5'-環式ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PDEs）は、構造的、生化学的および薬理学的に相互に異なる少なくとも11の異なる族に分割される酵素の大きな類を含む。各族内の酵素は、一般に、アイソエンザイムまたはアイソザイムと称される。合計16以上の遺伝子産物がこの類に含まれ、これら遺伝子産物の鑑別サブライシングおよび翻訳後プロセッシングからさらなる多様性が生ずる。本発明は、PDEsの4つの族の4つの遺伝子産物、すなわち、PDE4A、PDE4B、PDE4CおよびPDE4Dに主として関する。これら酵素は、集合的に、PDE4アイソザイム族のアイソフォーム（isoforms）または亜型であると称される。ゲノム構築、分子構造および酵素活性、鑑別ス

プライシング、転写調節およびホスホリル化、分布および発現、および、PDE4アイソザイム亜型の選択的な阻害のさらに詳細な考察をさらに以下に記載する。

【0005】PDE4sは、第2メッセンジャー環式ヌクレオチド、アデノシン3', 5'-環式モノホスフェート（cAMP）の選択的な高親和性加水分解を特徴とし、ロリプラム（rolipram）による阻害に対する鋭敏性を特徴とする。PDE4sの数多くの選択的な阻害剤が近年発見され、その阻害により生ずる有益な薬理学的効果が多様な病気モデルで示されている。例えば、Torphy et al., Environ. Health Perspect. 102 Suppl. 10, 79-84, 1994; Duplantier et al., J. Med. Chem. 39 120-125, 1996; Schneider et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 50 211-217, 1995; Banner and Page, Br. J. Pharmacol. 114 93-98, 1995; Bernette et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 273 674-679, 1995; Wright et al., "Differential in vivo and in vitro bronchorelaxant activities of CP-80633, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor," Can. J. Physiol. Pharmacol. 75 1001-1008, 1997; Manabe et al., "Anti-inflammatory and bronchodilator properties of KF19514, a phosphodiesterase 4 and 1 inhibitor," Eur. J. Pharmacol. 332 97-107, 1997; および、Ukita et al., "Novel, potent, and selective phosphodiesterase-4 inhibitors as antiasthmatic agents: synthesis and biological activities of a series of 1-pyridyl naphthalene derivatives," J. Med. Chem. 42 1088-1099, 1999 参照。したがって、PDE4sのさらに選択的な阻害剤の発見に関して当分野において相当の関心が存在し続けている。

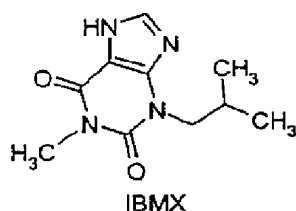
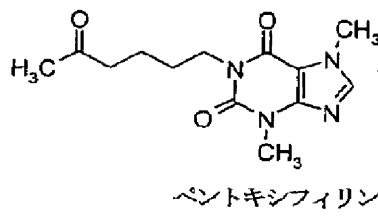
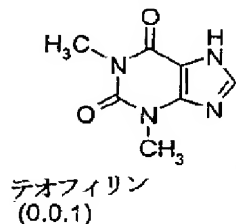
【0006】本発明は、また、数多くの炎症性、呼吸性およびアレルギー性疾患および状態の改善治療処置のための選択的なPDE4阻害剤の使用に関するが、しかし、特に、ぜん息；慢性気管支炎、肺気腫および気管支拡張炎を含む慢性の肺動脈閉塞肺疾患（COPD）；慢

性鼻炎；および、慢性副鼻腔炎の処置のための選択的なPDE4阻害剤の使用に関する。しかし、当分野においてこれまで、ぜん息ならびにその他の閉塞性気道疾患の処置のための最良質の療法は、非選択的なPDE阻害剤テオフィリンならびにペントキシフィリンおよびIBM

Xであり、これらは、それぞれ、式(0.0.1)、(0.0.2)および(0.0.3)によって表すことができる：

【0007】

【化13】

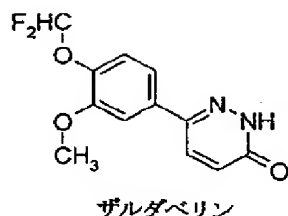
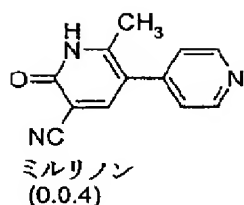


【0008】テオフィリンは、その十分に特性を有する血管拡張剤活性以外に、その生化学的な標的の1つとしてのPDEsを有するが、肺動脈血圧の高い患者の血管系に作用し、炎症性の細胞応答を抑制し、好酸球のアポトシスを誘発する。テオフィリンの副作用は、最も一般的には、不整脈および悪心であり、また、PDE阻害により媒介されるが、インビトロにおける免疫細胞機能とインビボにおけるアレルギー性肺炎の両方を抑制することができ、それと同時に、副作用特性の改善されたPDEsのより選択的な阻害剤についての探求を導く。ぜん息およびその他の閉塞性気道疾患に苦しむ患者の気道内において、PDE4は、その気道平滑筋および炎症細胞における分布により、薬剤発見のための標的として最も重要なPDEアイソザイムである。かくして当分野に導入される数種のPDE4阻害剤は、上記した非選択的なキサンチン類の心臓血管、胃腸管および中枢神経系副作用に関する治療指数が改善されるように工夫されている。

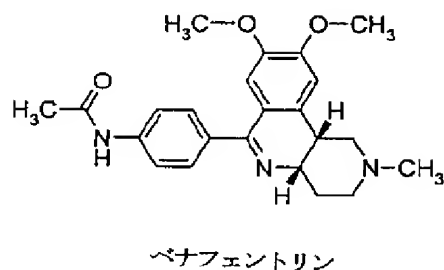
【0009】気流閉塞および気道炎症は、ぜん息およびCOPDの特徴である。気管支ぜん息は、主として、好酸球炎症を特徴とするものの、好中球がCOPDの病原において大きな役割を演ずるようである。かくして、平滑筋弛緩に関係し、また、好酸球および好中球に見出されるPDEsが、恐らくは、両疾患の進行の不可欠な要素を構成する。関係するPDEsとしては、PDE3sおよびPDE4sが挙げられ、選択的なPDE3阻害剤および二重PDE3/4選択的な阻害剤である気管支拡張阻害剤が見出されている。これらの例は、ミルリノン（選択的なPDE3阻害剤）ならびにザルダベリンおよびベナフェントリン（両方とも、PDE3/4選択的な阻害剤）であり、これらは、それぞれ、式(0.0.4)、(0.0.5)および(0.0.6)によって表すことができる：

【0010】

【化14】



(0.0.5)



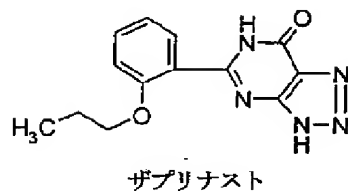
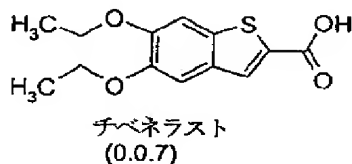
(0.0.6)

【0011】しかし、ベナフェントリンは、吸入によって投与される時にのみ気管支拡張を生じ、ザルダベリンは、限られ、かつ、短寿命の気管支拡張のみを生ずる。ミルリノンは、強心剤であり、短寿命の気管支拡張；および、誘発される気管支収縮に対する幾分かの度合いの保護を誘発するが、しかし、顕著な副作用、例えば、心臓拍および緊張低下を有する。選択性の弱いPDE4阻

害剤であるチベンラストおよび選択的なPDE5阻害剤であるザプリナストでもまた不満足な結果が得られ、これら阻害剤は、式(0.0.7)および(0.0.8)によって表すことができる：

【0012】

【化15】



(0.0.8)

【0013】選択的なPDE4阻害剤の発見および開発によって、当分野でかなりの成果が達成されている。

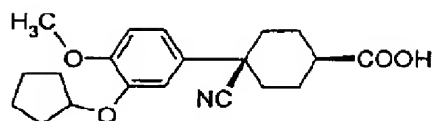
【0014】インビボPDE4阻害剤は、アレルギー要求(allergen challenge)後に生ずる気管支収縮および気管支応答の高まりを軽減しつつ、アレルギー要求動物の肺への好酸球の流入を減少させる。PDE4阻害剤は、また、CD4⁺T-リンパ球、単核細胞、マスト細胞および好塩基細胞を含め免疫細胞の活性を抑制し；肺水腫を軽減し；興奮性非アドレナリン作動性非コリン作動性神経伝達(eNANC)を阻害し；阻害性非アドレナリン作動性非コリン作動性神経伝達(iNANC)を強力とし；気道平滑筋有糸分裂誘発を減少させ；気管支拡張を誘発する。PDE4阻害剤は、また、単核細胞/マクロファージ、CD8⁺T-リ

ンパ球および好中球を含め、COPDの病態生理学に関係する数多くの炎症細胞の活性を抑制する。PDE4阻害剤は、また、血管平滑筋有糸分裂誘発を減少させ、炎症媒介物質を生ずる気道上皮細胞能を潜在的に阻む。それらの微小球からの中性プロテアーゼおよび酸ヒドロラーゼの放出；および、反応性酸素種の発生を通して、好中球は、慢性炎症に付随する組織破壊に寄与し、例えば、気腫のような状態の病理学にさらに影響を与える。

【0015】かくして発見され、治療有益性を提供する選択的なPDE4阻害剤としては、SB-207,499が挙げられ、これは、登録商標ARIFLOとして確認され、式(0.1.9)によって表すことができる：

【0016】

【化16】



SB-207,499

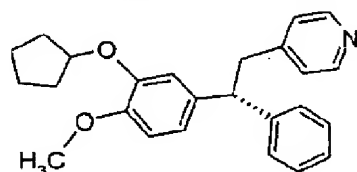
(0.1.9)

【0017】SB-207,499は、5、10および15mg b. i. d.の投薬で経口投与されると、多数の患者に関する研究の第2週のプラシーボからトラフFEV₁（1秒の最大努力呼気肺活量）〔trough FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second)〕における有意な増大を生じた。もう1つの強力かつ選択的なPDE4阻

害剤CDP840は、気管支ぜん息の患者の群における15および30mgの用量での経口投与の9.5日後の吸入されたアレルゲンに対する遅延反応の抑制を示した。CDP840は、式(0.0.9)によって表すことができる：

【0018】

【化17】



CDP840

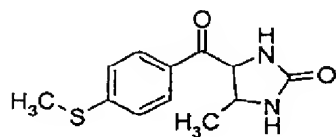
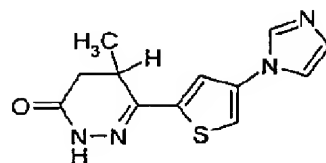
(0.0.9)

【0019】PDEsは、また、COPDを含め閉塞性の肺疾患についての潜在的な療法として精査された。COPDの患者におけるSB-207,499についての多大な研究において、15mg b. i. d.の投与を受けた患者群は、トラフFEV₁における進行性の改善を経験し、第6週でのプラシーボ160mLと比較して最大平均較差に到達し、これは、11%の改善を表す。Compton et al., "The efficacy of Ariflo (SB207499), a second generation, oral PDE4 inhibitor, in patients with COPD," Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159, 1999参照。重症のCOPD患者は、肺高血圧を有することが認められ、選択的なPDE3阻害剤ミルリノンおよびエノキシモンの経口投与によって達成される臨床条件下で平均肺動脈血圧が低下する。エノキシモンは、また、非代償性のCO

PDで入院している患者の気道抵抗を軽減することが示されている。Leeman et al., Chest 91 602-6, 1987参照。モタピゾンによる選択的なPDE3阻害とザプリナストによる選択的なPDE5阻害とを使用すると、PDE3と5との組合せ阻害は、広くは、肺動脈平滑筋で見られるPDEアイソザイムのパターンに相当する肺動脈環の弛緩に影響を及ぼすことが知られている。Rabe et al., Am. J. Physiol. 266 (LCMP): L536-L543, 1994を参照。ミルリノンおよびザプリナストの構造は、それぞれ、式(0.0.4)および(0.0.8)として上記示されている。エノキシモンおよびモタピゾンの構造は、それぞれ、式(0.010)および(0.011)によって表すことができる：

【0020】

【化18】

エノキシモン
(0.0.10)

モタピゾン

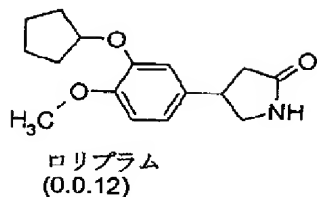
(0.0.11)

【0021】PDE4阻害剤の種々の炎症性細胞応答に及ぼす効果は、さらなる研究のために阻害剤を特徴づけ、かつ、選択するための基礎として使用することができる。これらの効果としては、cAMPの上昇；および、スーパーオキシド生成、脱顆粒、走化性の阻害；ならびに、好酸球、好中球および単核細胞における腫瘍壊死因子α (TNFα) の放出が挙げられる。PDE4阻

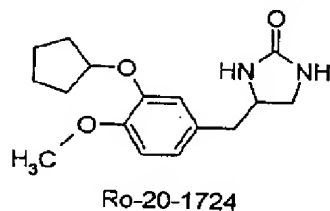
害剤としては、嘔吐、すなわち、悪心および嘔吐を誘発することができ、これは、予想されるように、副作用である。嘔吐副作用は、PDE4阻害剤を、例えば、うつ病のようなCNS指示について最初に研究された時、ロリプラムおよびデンプフィリンが臨床試験に使用された時に、明らかとなった。ロリプラムおよびデンプフィリンは、それぞれ、式(0.0.12)および(0.0.

13) によって表される:

【0022】

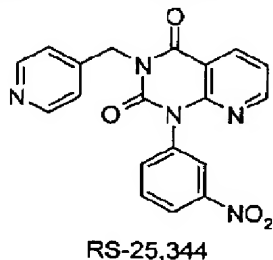


【0023】PDE4阻害剤が潜在的に嘔吐を誘発する機構は、確かではないが、PDE4阻害剤Ro-20-1724についての研究は、悪心および嘔吐が脳における嘔吐中枢によって少なくとも一部媒介されることを示唆している。胃腸管の副作用は、局所的な効果によって生ずることがあり、例えば、ロリプラムは、胃壁細胞

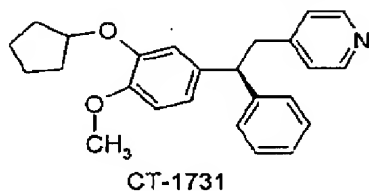


【0025】PDE4阻害剤に時として随伴される上記副作用を最小化またはなくする努力は、中枢神経系に浸透することのない阻害剤を生み出すこと；および、経口よりもむしろ吸入によりPDE4阻害剤を投与することを含んでいた。

【0026】PDE4亜型A、B、CおよびDに関しては、PDE4Cが、通常、全ての阻害剤に対して反応性がより低いことが見出されており；他方、亜型A、BおよびDに関しては、阻害剤特異性の明瞭な証拠がなお存

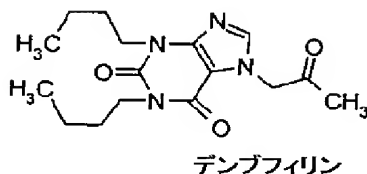


【0028】他方、細胞型の範囲内でcAMPの上昇について立体選択性が存在し、このことは、式(0.0.9)として上に示したCD840；および、そのより活性の低いエナンチオマーCT-1731についての研究



【0030】ロリプラムが脳膜上の高親和性結合部位と相互作用する能力を有することがいずれの時から公知とな

【化19】



からの酸分泌の非常に強力な刺激剤であり、生ずる過剰の酸は、局所的な刺激を生ずることにより、胃腸障害を悪化させる。Ro-20-1724は、式(0.0.14)によって表すことができる：

【0024】

【化20】

在せず、このことは、IC₅₀値において10倍の較差として定義される。大部分の阻害剤、特に、RS-25,344は、PDE4Dに対してより強力であるものの、このことは、結局のところ選択性とならない。RS-25,344は、式(0.0.15)によって表すことができる：

【0027】

【化21】

の結果で立証されており、CT-1731は、式(0.0.16)によって表される：

【0029】

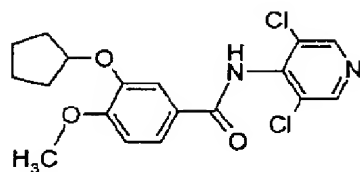
【化22】

っており、この高親和性ロリプラム結合部位(S_r)は、触媒部位(S_c)とは異なり、切形組換え体(tr

uncated recombinant) PDE4A および完全長 (full-length recombinant) 組換え体 PDE4B に存在する。さらに最近では、 S_x は、全ての4つの PDE4 亜型について同定された。Hughes et al., Drug Discovery Today 2(3) 89-101, 1997 参照。 S_x の存在は、PDE4 アイソザイムの触媒活性を阻害するある種の阻害剤、例えば、ロリプラムおよび RS-25, 344 の能力に深い効果を有するようである。

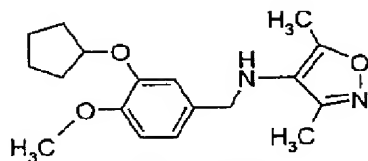
【0031】阻害剤結合に及ぼす残基の影響もまた有意である。PDE4B の触媒領域における1つのアミノ酸置換 (アスパルテートについてのアラニン) がロリプラムによる阻害に対して重要であることが知られており、これは、関連する阻害剤 RP-73, 401 および Ro-20-1724 もまた突然変異株に及ぼす効力を失うので類効果 (class effect) であるようである。しかし、cAMP の上昇および細胞応答の阻害に関する阻害剤の S_o または S_x に対する結合の役割は、現時点で十分には理解されていない。

【0032】RP-73, 401 は、モルモット研究において、(1) 抗原誘発肺好酸球増加症および好酸球パーオキシダーゼ (EPO) [Banner, K. H. "The effect of selective phosphodiesterase inhibitors in comparison with ot



ピクラミラスト (RP-73,401)

【0034】関連する一連の化合物は、RPR-132294 および RPR-132703 によって表され、これらは、抗原誘発気管支痙攣の阻害において活性を有することがラットの研究において立証されている; Escott et al., "Pharmacological profiling of phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors and analysis of the therapeutic ratio in rats and dogs," Br. J. Pharmacol. 123 (Proc. Suppl.) 40P, 1998; お



RPR-132294

【0036】開発が停止されているもう1つの化合物

her anti-asthma drugs on allergen-induced eosinophilia in guinea-pig airways," Pulm. Pharmacol. 8 37-42, 1995]; (2) 抗原誘発気管支肺胞洗浄 (BAL) 好酸球増加症 [Raeburn et al., "Anti-inflammatory and bronchodilator properties of RP73401, a novel and selective phosphodiesterase Type IV inhibitor," Br. J. Pharmacol. 113 1423-1431, 1994];

(3) 抗原誘発気道好酸球増加症および血小板活性化因子 (PAF) - およびオゾン誘発気道過応答性 (AHR) [Karisson et al., "Anti-inflammatory effects of the novel phosphodiesterase IV inhibitor RP73401," Int. Arch. Allergy Immunol. 107 425-426, 1995]; および、(4) IL-5 誘発胸膜好酸球増加症の阻害において活性であることが見出されている。RP-73, 401 であるピクラミラストの開発は、停止されている。ピクラミラストは、式 (0.0.17) によって表すことができる:

【0033】

【化23】

(0.0.17)

よび, Thuraitnam et al., "Biological activity and side effect profile of RPR-132294 and RPR-132703 - novel PDE4 inhibitors," XVth EFM C Int. Symp. Med. Chem., 1998. RPR-132294 の構造は、式 (0.0.18) によって表すことができる:

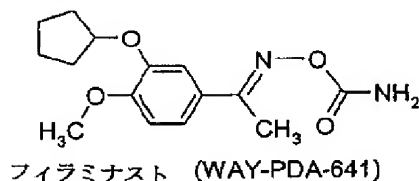
【0035】

【化24】

(0.0.18)

は、WAY-PDA-641 (フィラミナスト) であ

り、これは、犬における研究で、セラトニン誘発気管支収縮の阻害において活性であることが見出されている。フィリナストは、式 (0. 0. 19) により表すこと



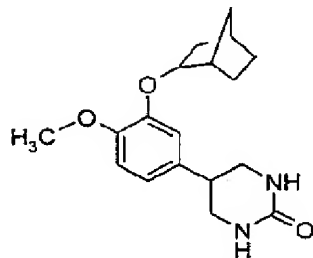
(0.0.19)

【0038】 S_x で高親和性を有するPDE4阻害剤は、嘔吐および胃酸分泌の増大と相関づけることができることが示唆されている。RS-23, 544, RP-73, 401およびCP-80, 633は、嘔吐を誘発し、 S_x で高い親和性を有する。CDP840およびSB-207, 499は、 S_x で比較的低い親和性を有するが、CDP840は、SB-207, 499よりも S_x で有意に高い効力を有する。CDP840は、悪心または頭痛のいずれの副作用も生ずることなく、ぜん息の処置における遅延相応答の有意な阻害を生ずることが立証されている。悪心および嘔吐の副作用を有することが

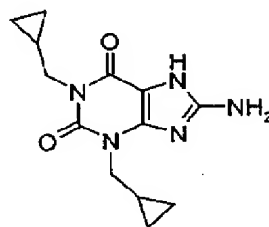
ができる：
【0037】
【化25】

示されているもう1つのPDE4阻害剤は、BRL-61, 063であり、シバムフィリンとも称され、これは、さらに以下のように記載される。CDP840の開発は、停止されているが、他方、CP-80, 633のアチゾラムは、開発が継続されている。CP-80, 633およびBRL-61, 063は、それぞれ、式 (0. 0. 20) および (0. 1. 12) により表すことができる：

【0039】
【化26】



(0.0.20)

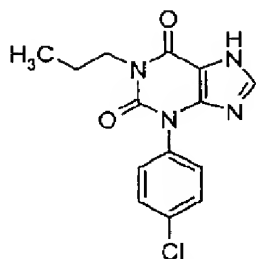


(0.1.12)

【0040】開発中であるもう1つの化合物は、LAS-31025のアロフィリンであり、これは、モルモットの研究において、抗原誘発気管支収縮の阻害において活性であることが見出されている；Beleta, B. J., "Characterization of LAS31025: a new selective PDE IV inhibitor for bronchial asthma," Third Int. Con

f. On Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase: From Gene to Therapies, Glasgow, U K, 1996, Abstract 73. LAS-31025であるアロフィリンは、式 (0. 0. 21) により表すことができる：

【0041】
【化27】



(0.0.21)

(0.0.21)

【0042】多数のPDE4阻害剤が開発途上である。例えば、LPS-刺激エキスピボTNF放出およびPH

A誘発リンパ球増殖に及ぼすV-11294Aの効果は、TNFレベルとリンパ球の増殖とを低下させるのに

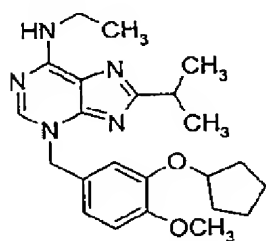
300mgの経口投与が有効であることが見出されている任意二重盲検プラシーボ制御試験で測定されている; Landells et al., "Oral administration of the phosphodiesterase (PDE) 4 inhibitor, V11294A inhibits ex vivo agonist-induced cell activation," Eur. Resp. J. 12 (Suppl. 28) 362s, 1998; および, Gale et al., "Pharmacodynamic-pharmacokinetic (PD/PK) profile of the phosphodiesterase (PDE) 4 inhibitor, V11294A, in human volunteers," Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159 A611, 1999. 1回の段階的増大任意プラシーボ制御相 I 試験で健康なボランティアに化合物D4418を投与した; Montana e

t al., "Activity of D4418, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, effects in cellular and animal models of asthma and early clinical studies," Am. J. Crit. Care Med. 159 A108, 1999. D4418は、 IC_{50} 値200nMを有する中程度に強いPDE4阻害剤である。それは、良好な経口吸収を有し; 200mgの用量は、血漿 C_{max} 1.4 $\mu g/ml$ を生ずる。D4418は、その中程度の効力ゆえに開発が停止され、前臨床開発候補D4396により代替されている。

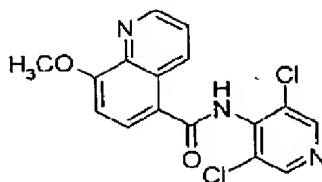
【0043】V-11294AおよびD4418は、それぞれ、式(0.022)および(0.023)により表すことができる:

【0044】

【化28】



V-11294A
(0.022)



D4418

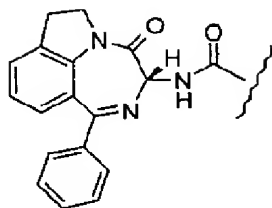
(0.023)

【0045】もう1つの化合物CI-1018は、54人の患者において評価され、400mgまでの用量で何ら副作用が報告されていない; Pruniaux et al., "The novel phosphodiesterase inhibitor CI-1018 inhibits antigen-induced lung eosinophilia in sensitized brown-norway rats—comparison with rolipram," Inflammation S-04-6, 1999. CI-1018は、良好な経口生物利用性(ラットにおいて57%)とその同一種において ED_{50} 値5mg/kgの良好な経口効力とを有する。CI-1018は、U937細胞において IC_{50} 値1.1 μM を有する比較的弱いPDE4阻害剤である。CI-1018は、また、PD-168787と同定されるかまたはPD-

168787と構造において密接に関連しており、PD-168787は、ラット研究において、抗原誘発好酸球増加症の阻害に活性を有することが立証されている; Pascal et al., "Synthesis and structure-activity relationships of 4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-(1,4)-diazepino[6,7,1-hi]indolines: novel PDE4 inhibitors," 215th ACS, Dallas, US A, MEDI50, 1998. CI-1018およびPD-168787について推測される構造は、その核が式(0.024)により表すことのできるアゼピノン類に属する:

【0046】

【化29】



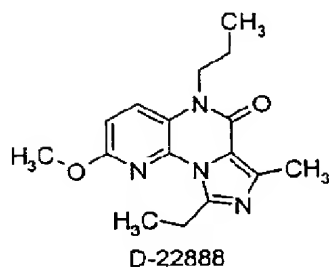
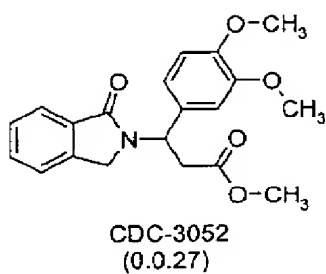
(0.0.24)

【0047】上記した化合物は、また、それらのPDE 4阻害活性を立証する動物モデルにおいても評価されている。例えば、V-11294Aは、モルモットの研究において、抗原誘発気管支収縮の阻害において活性であることが見出されている；Cavalla et al., "Activity of V11294A, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in cellular and animal models of asthma," *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 155 A660, 1997. D4418は、モルモットの研究において、抗原誘発早期および遅延相気管支収縮およびBAL好酸球増加症の阻害において活性であることが見出されている；Montana, et al., *ibid.* CI-1018は、ラ

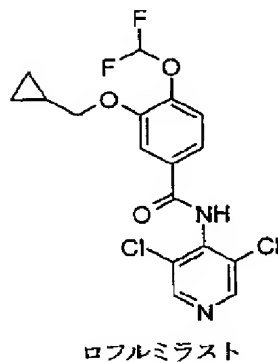
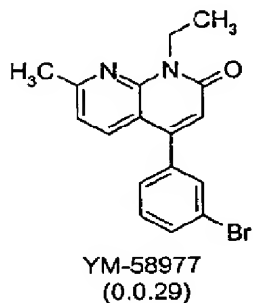
ットの研究において、抗原誘発好酸球増加症の阻害において活性であることが見出されている；Burnouf et al., "Pharmacology of the novel phosphodiesterase Type 4 inhibitor, CI-1018," 215th ACS Nat. Meeting, MED1008, 1998. 開発途上にあるその他の化合物としては、CDC-3052, D-22888, YM-58997およびロフルミラストが挙げられ、これらは、それぞれ、式(0.0.27)、(0.0.28)、(0.0.29)および(0.0.30)により表すことができる：

【0048】

【化30】



(0.0.28)



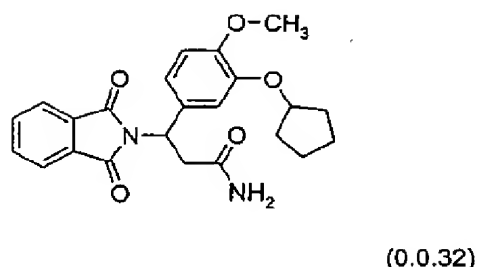
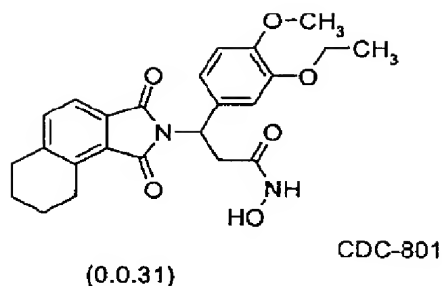
(0.0.30)

【0049】CDC-3052は、開発が停止されたが、PDE 4の非常に強力な阻害剤、例えば、それぞれ、式(0.0.31)により表される化合物、および、式(0.0.32)により表される抗炎症性化合物

CDC-801により成果を納めている：

【0050】

【化31】

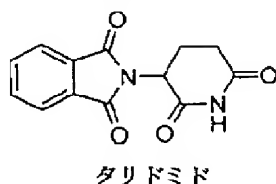


【0051】式(0.0.32)で表される化合物は、それぞれ、PDE4およびTNF生産の阻害剤として IC_{50} 値42pMおよび130nMを有することが報告されている; Muller et al., "N-phthaloyl beta-aryl-beta-amino derivatives: Potent TNF-alpha and PDE4 inhibitors," 217th American Chemical Society, Anaheim, Germany, MEDI 200, 1999; および, Muller

et al., "Thalidomide analogs and PDE4 inhibition," Bioorg. Med. Chem. Letts. 8 2669-2674, 1998. CDC-801は、サリドマイドに基づく一連の化合物からであり、自己免疫疾患を処置するためのサリドマイドのTNF- α 阻害活性を改善するために主として開発された。サリドマイドは、式(0.0.33)により表すことができる:

【0052】

【化32】



(0.0.33)

【0053】CDC801は、また、しばしば、腸閉塞およびフィスツルならびに膿瘍形成をもたらす腸壁の肥厚を伴う一般に末端回腸に関係する未知の病因の慢性肉芽腫炎症疾患、クローン病の処置についても研究されている。クローン病は、処置後、高い再発率を有する。

【0054】YM-58997は、PDE4に対して IC_{50} 値1.2nMを有する; Takayama et al., "Synthetic studies on selective Type IV phosphodiesterase (PDE IV) inhibitors," 214th American Chemical Society, Las Vegas, USA, MEDI 245, 1997. YM-58997は、YM-976におけるように、1,8-ナフチリジン-2-オン構造を有する。

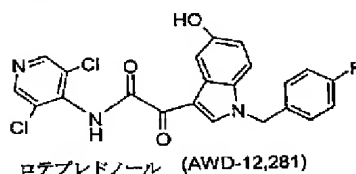
【0055】ロフルミラストは、COPDおよびぜん息の両方を処置するために研究されており、ぜん息の標準インビトロモットモデルで IC_{50} 値3.5nMを有する。成人呼吸困難症候群(ARDS)の処置のためのロフルミラストと界面活性剤との使用もまた記載されている。

【0056】AWD-12,281は、現在、ロテプレドノールと称されるが、アレルギー性鼻炎とそれを処置するPDE4阻害剤の使用とを扱う章でさらに以降に説明するように、アレルギー性鼻炎のラットモデルで活性

であることが示されている。AWD-12,281は、式(0.0.34)により表すことができる:

【0057】

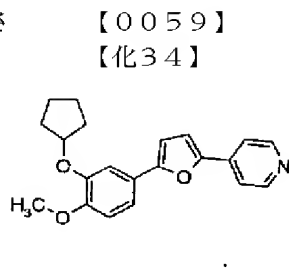
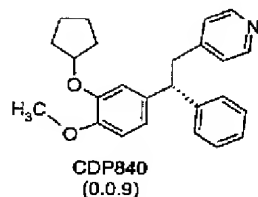
【化33】



(0.0.34)

【0058】構造においてCDP840に関する化合物としては、式(0.0.9)としてさらに上記示したが、L-826,141が挙げられ、L-826,161は、気管支炎のラットモデルで活性を有することが報告されている; Gorden et al., "Anti-inflammatory effects of a PDE4 inhibitor in a rat model of chronic bronchitis," Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159 A33, 1999. もう1つのこのような化合物は、構造において、Perrier et al., "Substituted furans as inhibitors of the PDE4 enzyme," Bioorg. Med. Chem. Letts. 9 323-326, 1999で報告さ

れているものと相関し、式 (0. 0. 35) により表される :



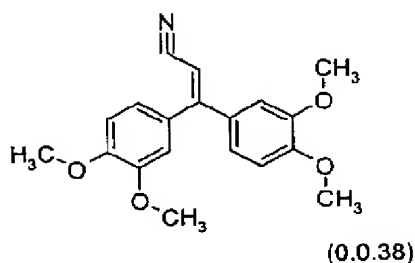
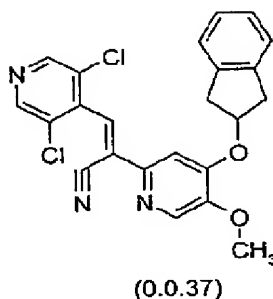
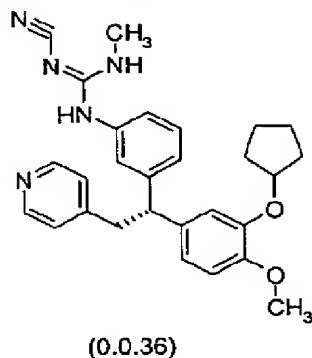
【0059】
【化34】

【0060】非常に強力なPDE4阻害剤であることが見出されているその他の化合物は、式 (0. 0. 36)、(0. 0. 37) および (0. 0. 38) により

表される化合物である :

【0061】

【化35】

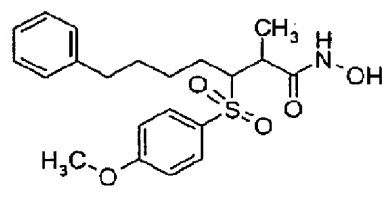
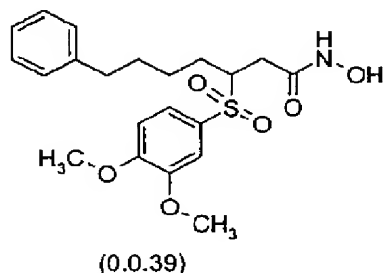


【0062】単一分子内でPDE4とマトリックスメタロプロテナーゼ (MMP) 阻害活性とを組合せた化合物が発明されている ; Groneberg et al., "Dual inhibition of phosphodiesterase 4 and matrix metalloproteinases by an (arylsulfonyl) hydroxami

c acid template," J. Med. Chem. 42 (4) 541-544, 1999. このような化合物の2つの例は、式 (0. 039) および (0. 0. 40) により表される :

【0063】

【化36】



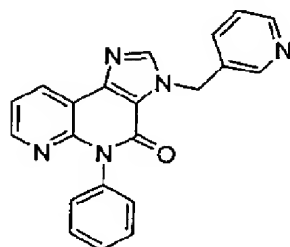
【0064】モルモットのマクロファージPDE4検定を使用する式 (0. 1. 36) および (0. 1. 37) で表される化合物についてのそれぞれのIC₅₀値は、1 nMおよび30 nMであった。

【0065】KF19514およびKF17625と同等されている化合物は、以下の阻害で活性を有することがモルモットの研究において示されている : ヒスタミン誘発および抗原誘発気管支収縮 ; PAF誘発肺好酸球増加症および抗原誘発BAL好酸球増加症 ; アセチルコリン (ACh) -誘発AHR ; PAF誘発BAL好酸球増加症および好中球増加症およびAHR ; 抗原誘発気管支痙攣 ; および、アナフィラキシー気管支収縮 ; Fujimura et al., "Bronchoprote

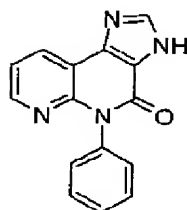
ctive effects of KF-19514 and cilostazol in guinea-pigs in vivo," Eur. J. Pharmacol. 327 57-63, 1997; Manabe et al., ibid.; Manabe et al., "KF19514, a phosphodiesterase 4 and 1 inhibitor, inhibits PAF-induced lung inflammatory response by inhaled administration in guinea-pig," Int. Arch. Allergy Immunol. 114 389-399, 1997; Suzuki et al., "N

ew bronchodilators. 3. Imidazo[4,5-c][1,8]naphthyridin-4(5H)-ones," J. Med. Chem. 35 4866-4874, 1992; Matsuura et al., "Substituted 1,8-naphthyridin-2-one as selective phosphodiesterase IV inhibitors," Biol. Pharm. Bull. 17(4) 498-503, 1

994; および, Manabe et al., "Pharmacological properties of a new bronchodilator, KF17625," Jpn. J. Pharmacol. 58 (Suppl. 1) 238P, 1992. KF19514 および KF17625 は、式 (0.0.41) および (0.0.42) により表すことができる: 【0066】 【化37】



KF19514
(0.0.41)



KF17625

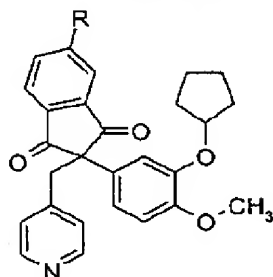
(0.0.42)

【0067】一連のインダンジオンにおいて報告されている効力および嘔吐の欠如は、高親和性ロリブラム結合部位 (HARBS) についての親和性の比に対して PDE4 酵素についての親和性の比に対する嘔吐のような関連副作用を有するという仮説が誤りであることを示唆す

る。このようなインダンジオンは、式 (0.0.43) および (0.0.44) により表すことができる:

【0068】

【化38】



R=ベンジルオキシ

(0.0.43)

R= [1, 4'] -ピペリジン-1''

(0.0.44)

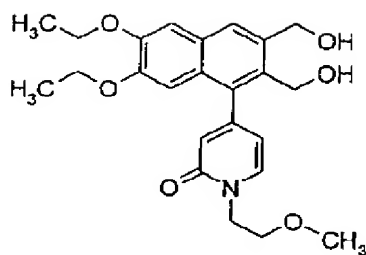
-カルボニルオキシ

【0069】これまでに発明されている PDE4 阻害剤は、それらの化学構造に関して有意な数の種々の類に入る。このような類は、フェナンスリジン類とナフチリジン類と同じくらい多様である。PDE4 阻害剤の 1 つの類は、例えば、T-440 のようなリガンドであり、T-440 は、以下の阻害において活性を有することが立証されている: 抗原、ヒスタミン、LTD4、U-46619、アセチルコリン、ニューロキニン A および エンドテリン-1 により誘発される早期相気管支収縮; アレルゲン誘発早期相および遅延相気管支収縮および BAL

好酸球増加症; および、オゾン誘発 AHR および気道上皮損傷。このような化合物の PDE4 阻害効力の最適化は、モルモットの肺 PDE4 に対して IC₅₀ 値 0.13 nM を有し、現在までに文献に記載されている最も強い PDE4 阻害剤の 1 つである T-2585 の発見をもたらしている。T-440 および T-2585 は、式 (0.0.45) および (0.0.46) により表すことができる:

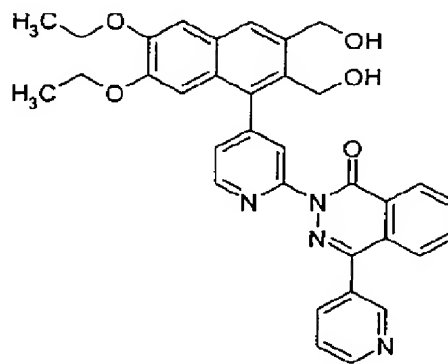
【0070】

【化39】



T-440
(0.0.45)

【0071】PDE4阻害剤のもう1つの類は、ベンゾフラン類とベンゾチオフェン類とからなる。特に、フランおよびクロマン環は、ロリプラムファーマコフォア (pharmacophore) のシクロペンチルエーテルについての代理 (surrogates) として利用されている。このような化合物の1つの例は、構造にお



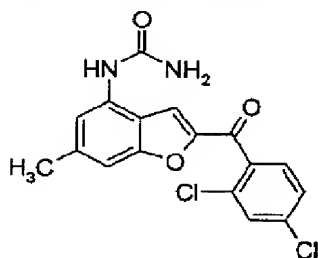
T-2585

(0.0.46)

いて、明らかにBAY 19-8004に関係するものであり、これは、式 (0.0.47) により表すことができる：

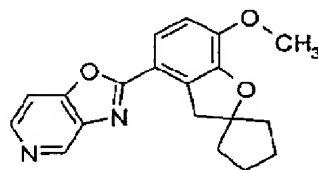
【0072】

【化40】



(0.0.47)

【0073】もう1つのベンゾフラン型の化合物は、I C₅₀ 値 2.5 nM を有することが報告されており、式 (0.0.48) により表すことができる：



(0.0.48)

【0075】関連する構造を有する化合物は、しかし、ベンゾフランではなく、縮合したジオキシチン環を特徴とし、100 nM で犬の気管PDE4のほとんど完全な阻害を生ずることが報告されている。この化合物は、式

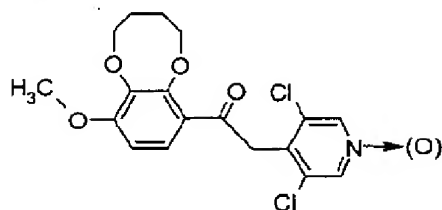
【0074】

【化41】

(0.0.49) により表すことができる：

【0076】

【化42】

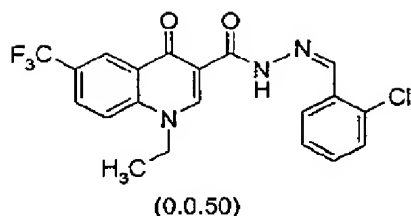


(0.0.49)

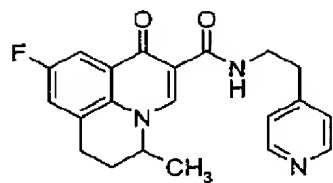
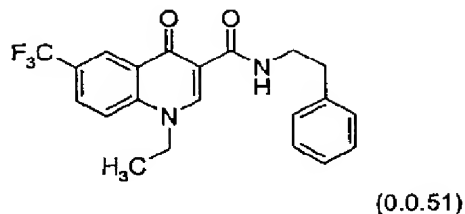
【0077】キノリン類とキノロン類とは、PDE4阻害剤構造のさらなる類であり、これらは、ロリプラムのカテコール部分についての代理として使用される。この

化合物と類似した構造を有する2つの化合物とは、式 (0.0.50)、(0.0.51) および (0.0.52) により表すことができる：

【0078】



【化43】



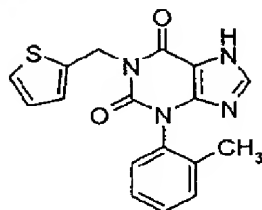
【0079】プリン類、キサンチン類およびアテリジン類は、当分野でこれまでに文献に記載されているPDE 4阻害剤が属する化合物のなおさらなる類を表す。さらに上記され、かつ、式(0.0.22)により表される化合物V-11294Aは、プリンである。キサンチン化合物であるPDE 4阻害剤、テトフィリンが属する化合物類は、当分野で文献に記載されている；Monta

na et al., "PDE 4 inhibitors, new xanthine analogues," Bioorg. Med. Chem. Letts.

8 2925-2930, 1998. キサンチン化合物は、式(0.0.54)により表すことができる：

【0080】

【化44】

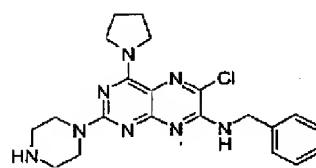


【0081】アテリジン類の化合物に属する強力なPDE 4阻害剤は、腫瘍細胞から誘導されるPDE 4に対してIC₅₀値16 nMを有し、かつ、マイクロモル濃度での腫瘍細胞の成長を阻害することが立証されている；Merz et al., "Synthesis of 7-Benzylamino-6-chloro-2-piperazino-4-pyrrolidinopteridine and novel derivatives free of positional isomers. Potent inhibitors of cAMP-specific phosphodiesterase and of malignant tumor cell growth," J. Med. Chem. 41(24) 4733-4743, 1998. アテリジンPDE 4阻害剤は、式(0.0.55)により表すことができる：

【0082】

【化45】

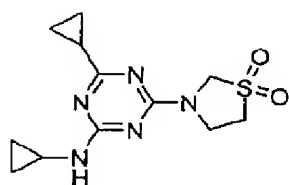
(0.0.54)



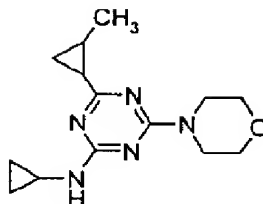
【0083】トリアジン類は、これまでに当分野で文献に記載されているPDE 4阻害剤が属するなおさらなる類の化合物を表す。気管支拡張活性を示し、モルモットの気管モデルにおいて強力な弛緩剤である2つのこのようなトリアジン類が文献に記載されている。これら化合物は、以下の式(0.0.56)および(0.0.57)により示され、また、それぞれ、IC₅₀値150および140 nMを有する中程度に強力なPDE 4阻害剤である：

【0084】

【化46】



(0.0.56)



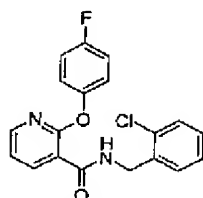
(0.0.57)

【0085】式(0.0.56)および(0.0.57)で表される化合物の構造に密接に関係すると推定される構造を有するトリアジン、UCB-29936であり、UCB-29936は、敗血症性ショックのネズミモデルにおいて活性を有することが立証されている；Danhaive et al., "UCB29936, a selective phosphodiesterase Type IV inhibitor: therapeutic potential in endotoxic shock," Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 159 A611, 1999. さらに上記したA-Dの亜型についてPDE4阻害剤の選択性を改善する努力がまた当分野でなされた。またさらに上記した7つのスプライス(sp

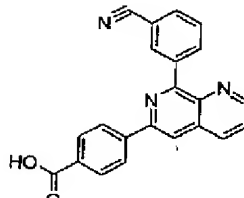
lice)変種を包含するPDE4アイソザイムの4つの公知アイソフォーム(亜型)が現在の存在する。PDE4アイソフォームmRNAは、炎症性の細胞、例えば、好中球および好酸球で発現され、それは、当分野で、PDE4のD-選択性阻害剤が副作用の少ない良好な臨床上の効能を生ずるであろうことを示唆する。PDE4Dアイソフォームの阻害に対して選択性を示すニコチンアミド誘導体がWO98/45268に記載され；同様に、ナフチリジン誘導体がPDE4D選択性阻害剤であることがWO98/18796に報告されている。これら化合物は、それぞれ、式(0.0.58)および(0.0.59)により表すことができる：

【0086】

【化47】



(0.0.58)



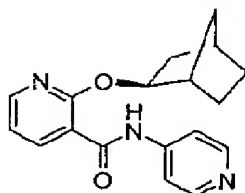
(0.0.59)

【0087】CNS疾患、例えば、多発硬化症の処置に有用であるかもしれないもう1つのニコチンアミド化合物がGB-2327675に記載されており、ヒトPDE4B2B上の触媒部位とHARBとの両部位に等しい親和性で結合するPDE4阻害剤であるロリアラム誘導体が当分野で文献に記載されている；Tian et al., "Dual inhibition of human Type4 phosphodiesterase isostates by (R,R)-(+/ -)-methyl-3-acetyl-4-(3-

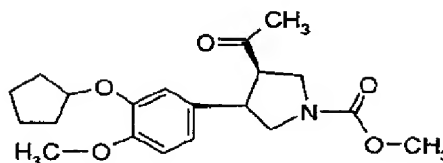
(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-3-methyl-1-pyrrolidine carboxylate," Biochemistry 37(19)6894-6904, 1998. ニコチンアミド誘導体およびロリアラム誘導体は、それぞれ、式(0.0.60)および(0.0.61)により表すことができる：

【0088】

【化48】



(0.0.60)



(0.0.61)

【0089】選択的なPDE4アイソザイムに関するさらなる背景情報は、当分野で入手可能な刊行物、例えば、Norman, "PDE4 inhibitors 1999," Exp. Opin. Ther. Pate

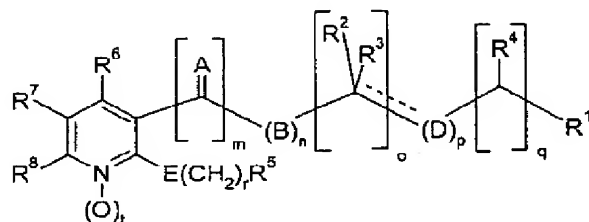
nts 9(8) 1101-1118, 1999 (Ashley Publications Ltd.)；および、Dyke and Montana, "The therapeutic potential of

PDE4 inhibitors," Exp. Opin. Invest. Drugs 8(9) 1301-1325, 1999 (Ashley Publications Ltd.) に見出すことができる。

【0090】

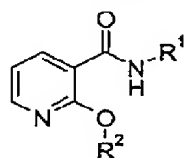
【従来の技術】 3.0 当分野の状態の説明

1998年10月15日に公開されたWO98/452



(0.1.1)

【0092】1989年8月29日に発行されたUS 4,861,891 (Saccomano et al.) は、抗うつ剤として有用なカルシウム独立c-A MPホスホジエステラーゼ阻害剤として機能する式

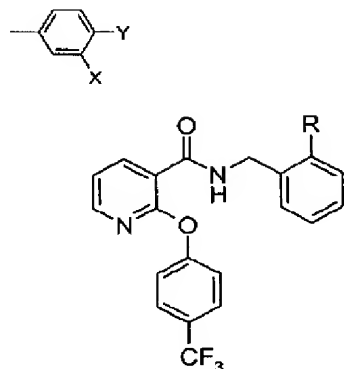


(0.1.2)

【0094】この特許に開示されている典型的な化合物のニコチンアミド核は、R¹基に直接結合されており、R¹基は、所望により、メチル、メトキシ、クロロまたはフルオロにより一置換された、1-ピペリジル、1-(3-インドリル)エチル、C₁-C₄アルキル、フェニル、1-(1-フェニルエチル)またはベンジルと定義される。R²置換基は、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イル；または、

【0095】

【化51】



(0.1.3)

【0099】〔式中、Rは、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキルまたはハロである。〕のような除草剤を開示している。

68 (Marfat et al.,) は、PDE4Dの選択的な阻害剤としての活性を有するニコチンアミド誘導体を開示している。これら選択的な阻害剤は、式

(0.1.1)により表される：

【0091】

【化49】

(0.1.2)で表されるニコチンアミド化合物を開示している：

【0093】

【化50】

【0096】〔式中、Yは、H、FまたはClであり；Xは、H、F、Cl、OCH₃、CF₃、CN、COO H、-C(=O)(C₁-C₄)アルコキシ、NH(CH₃)C(=O)-(メチルカルバモイル)またはN(CH₃)₂C(=O)-(ジメチルカルバモイル)である。〕である。

【0097】US4,692,185 (Michael et al.) は、式(0.1.3)で表される化合物：

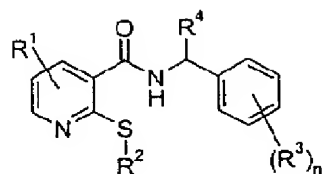
【0098】

【化52】

【0100】EP 550 900 (Jeschke et al.) は、式(0.1.4)：

【0101】

【化53】



(0.1.4)

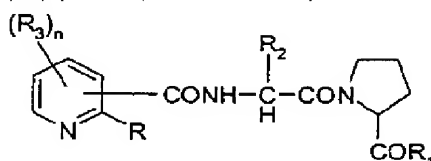
【0102】〔式中、 n は、0-3であり； R^1 は、多数の基から選択されるが、通常は、 H 、 $6-CH_3$ または $5-Cl$ であり； R^2 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールまたはアラルキルであり； R^1 および R^2 は、ハロ、 CN 、 NO_2 、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、アルキルスルホニル、ハ

ロアルキルスルホニル、アリール、アリールオキシまたはアリールチオであり； R^4 は、アルキルである。〕で表される除草剤および植物殺線虫剤を開示している。

【0103】EP 500 989 (Mollner et al.) は、式 (0.1.5)：

【0104】

【化54】



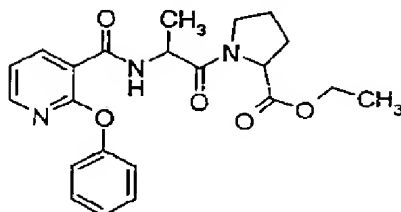
(0.1.5)

【0105】〔式中、 n は、0-3であり； R は、 O 、 H 、 SH 、 $COOH$ 、 NH_2 、ハロ、 OR_4 、 SR_4 、 $COOR_4$ 、 NHR_4 または $N(R_4)_2$ 〔式中、 R_4 は、低級アルキル、所望により置換されたアリールまたはアシルである。〕であり； R_1 は、 OH 、低級アルコキシ、所望により置換されたアリール低級アルコキシ、アリールオキシまたは二置換されたアミノであり； R_2 は、低級ア

ルキルまたはアミノ低級アルキルであり； R_1 および R_2 は、ハロ、 NO_2 、低級アルキル、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキルまたはアリールである。〕で表されるACE阻害剤を開示している。開示されている具体的な実施態様としては、式 (0.1.6)：

【0106】

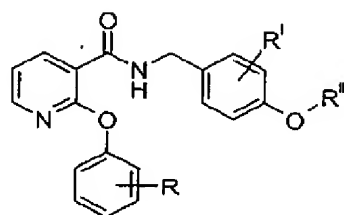
【化55】



(0.1.6)

【0107】の化合物のような化合物が挙げられる。

【0108】FR 2. 140. 772 (Aries) は、式 (0.1.7)：



(0.1.7)

【0110】〔式中、 R は、低級アルキル、トリハロメチル、アルコキシおよびハロから選択される1または2個の置換基であり； R' は、 H またはアルキルであり； R'' は、水素またはアルキルである。〕で表される、

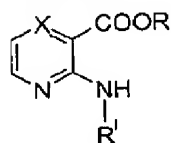
鎮痛剤、精神安定剤、解熱剤、抗炎症剤および抗リウマチ剤としての利用性を有することが確認されている化合物を開示している。

【0111】JP 07 304775 (Otsuka

et al.) は、抗炎症作用、免疫調節作用、鎮痛作用、解熱作用、抗アレルギー作用および抗うつ作用を有するナフチリジンおよびピリドピラジン誘導体を開示している。式(0.1.8)：

【0112】

【化57】



(0.1.8)

【0113】〔式中、Xは、CHであるのがよく、RおよびR'は、各々、低級アルキルである。〕で表される中間体もまた開示されている。

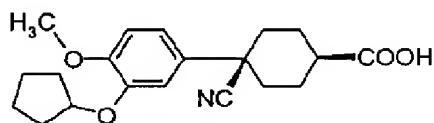
【0114】上記特定された特許および公開された特許出願の開示に関して、WO98/45268 (Marf

at et al.) の開示のみがPDE4アイソザイムに関する。当分野の状態は、また、本発明の式(1.0.0)で表される化合物の化学構造における全く異類の化合物に関する情報もまた含むが、しかし、これら化合物は、他方、式(1.0.0)で表される化合物の生物活性と同様の生物活性を有する。前記情報を開示している典型的な特許および公開された特許出願をさらに以下に示す。

【0115】US5,552,438; US5,602,157およびUS5,614,540 (全てCristensenに対する) は、全て、1992年4月2日の同日の優先日を共有し、登録商標ARIFLOと同等された治療剤に関し、これは、式(0.1.9)で表される化合物であり、以下に示すような名称である。

【0116】

【化58】

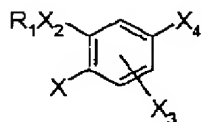


登録商標アリフロ

cis-[4-シアノ-4-(3-シクロペンチル-オキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサノ-1-カルボン酸]

(0.1.9)

【0117】式(0.1.9)で表される化合物は、式(0.1.10)：



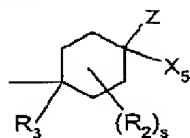
(0.1.10)

【0119】〔式中、R1=-(CR4R5)rR6 (ここで、r=0であり、R6は、C3-8シクロアルキル)；X=YR2 (ここで、Y=OおよびR2=-CH3；X2=O；X3=H；および、X4=部分式(0.1.10.1)：

1)：

【0120】

【化60】



(0.1.10.1)

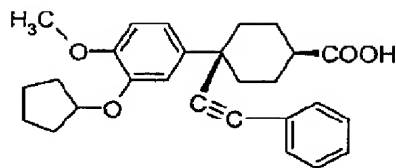
【0121】〔ここで、X5=H；s=0；R1およびR2=CN；および、Z=C(O)OR14 (ここで、R14=H)〕の部分〕で表される化合物の属を開示しているUS5,552,438の範囲に入る。US5,602,157とUS5,614,540との開示は、US5,552,438の開示およびR3基の定義に関して相互に異なり、R3基は、登録商標ARIFLO化合物の場合には、CNである。登録商標ARIFLO化合物の好

ましい塩形は、トリス(ヒドロキシメチル)アンモニウムメタン塩であると開示されている。

【0122】US5,863,926 (Cristensen et al.) は、登録商標ARIFLO化合物の類縁体、例えば、式(0.1.11)：

【0123】

【化61】



(0.1.11)

特許請求しているが；しかし、従属請求項において、その範囲を1993年6月21日以前にPDE 4阻害剤であることが知られていなかった化合物に限定している。

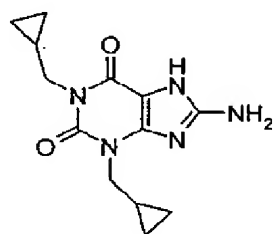
【0126】WO99/20625 (Eggleston) は、式(0.1.12)：

【0127】

【化62】

【0124】で表される化合物を開示している。

【0125】WO99/18793 (Webb et al.) は、登録商標ARIFLOおよび関連化合物を製造する方法を開示している。WO95/00139 (Barnette et al.) は、高親和性でロリプラムを結合するPDE IV触媒形に対するIC₅₀値÷低親和性でロリプラムを結合する形に対するIC₅₀値に関してIC₅₀値の比約0.1以上を有する化合物を



シバムフィリン

(0.1.12)

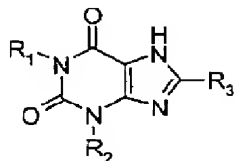
【0128】で表される、PDE 4およびTNF媒介疾患の処置のためのシバムフィリン結晶質多形型を開示している。

【0129】WO99/20280 (Griswold

et al.) は、PDE 4阻害剤、例えば、式(0.1.13)：

【0130】

【化63】



(0.1.13)

【0131】で表される化合物の有効量を投与することによるかゆみ症 (pruritis) を処置する方法を開示している。

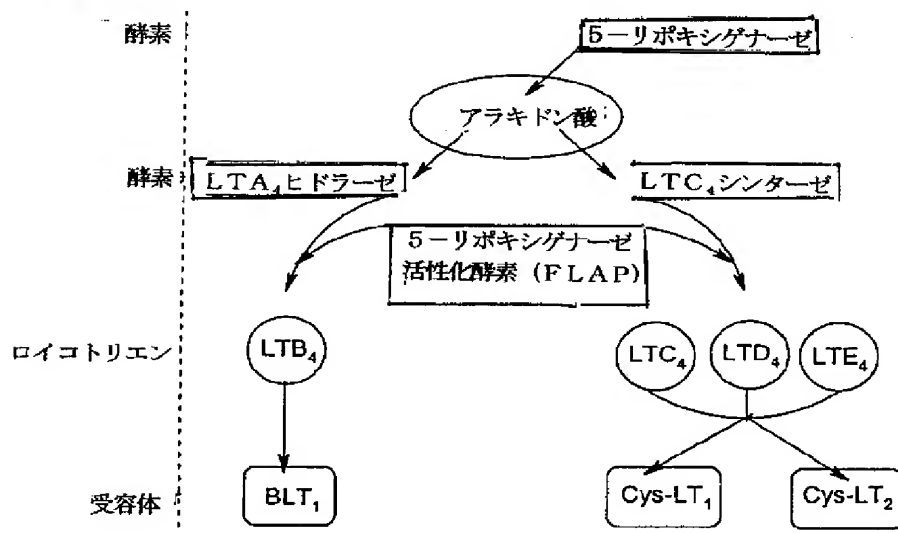
【0132】US5,922,557 (Pon) は、高レベルの十分な長さの低-Km cAMP特異性PDE 4A酵素を安定に発現するCHO-K1細胞系統を開示しており、したがって、これは、強力なPDE 4酵素阻害剤を研究し、完全な細胞標本においてcAMPを上昇させるそれらの効力の順位序列を破壊細胞標本においてホスホジエステラーゼ活性を阻害するそれらの能力と比較するのに使用されている。さらに、従来技術に記載された溶解性酵素阻害検定は、インビボで作用する阻害剤の挙動を反映しないことが見出されていることを付け加えておく。同時に、インビボで作用する阻害剤の挙動を反映するとされる改善された溶解性酵素の完全細胞検定が開示されている。少なくとも4つの異なるPDE 4A

イソフォームまたは亜型が存在し、各亜型は、多数のスプライス変種を生ずることがさらに開示され、スプライス変種は、それら自体において、種々の細胞局在と阻害剤に対する親和性を示すことができることが示されている。

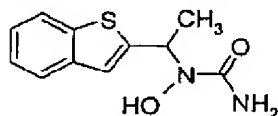
【0133】上記特定した特許および特許出願の開示について、関連する化合物は、式(1.0.0)で表される化合物と同程度の生物学的活性を有することが理解されるであろう。しかし、同時に、当業者であれば、従来技術で開示された前記化合物の化学構造は、相互に異なるばかりでなく、また、本発明の新規化合物の構造とも非類似であることが理解されるであろう。当分野の現状は、式(1.0.0)で表される化学構造において非類似であり、さらに式(1.0.0)で表される化合物と同程度のPDE 4阻害活性を有しない化合物に関してもなおさらなる情報を含む。従来技術に開示されたこのよ

うな化合物は、それにもかかわらず、すなわち、炎症性呼吸およびアレルギー疾患および状態の処置において、式(1.0.0)で表される化合物が有する治療有用性と同程度の治療有用性を有することが多い。特に、これは、いわゆる、ロイコトリエン経路における酵素のある種の阻害剤と受容体のアンタゴニストとに適用可能である。これは、特に、ロイコトリエンLTB₄およびLTD₄に関する場合である。したがって、この型のさらなる情報を開示する代表的な特許および公開された特許出願を以下説明する。

【0134】アラキドン酸は、シクロオキシゲナーゼー



【0136】したがって、5-リポキシゲナーゼ経路のいずれかの工程において関与することのできる因子は、治療処置のための機会を提供する。このような因子の1



登録商標ジフロ

ジロイトン

【0138】により表すことのできる登録商標ジフロとして特定される治療剤である5-リポキシゲナーゼ阻害剤であるジロイトンである。

【0139】もう1つのこのような因子は、式(0.

1および5-リポキシゲナーゼにより代謝される。5-リポキシゲナーゼ経路は、好中球凝集、脱顆粒および走化性；血管透過性；平滑筋収縮性に；および、リンパ球に及ぼすそれらの効果を通して炎症性応答に寄与するロイコトリエン類(LTs)の生産をもたらす。システイニルロイコトリエン類LTC₄、LTD₄およびLTE₄は、ぜん息の病原において重要な役割を演ずる。治療関与についての標的を提供するロイコトリエン経路の構成部分は、以下の線図で示される：

【0135】

【化64】

つの例は、式(0.1.14)：

【0137】

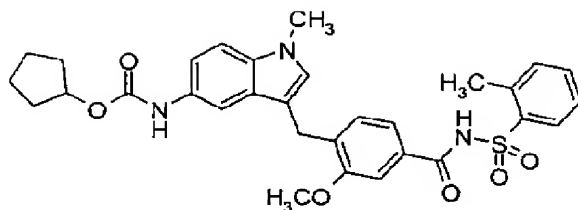
【化65】

(0.1.14)

1.15)：

【0140】

【化66】



登録商標アコレート

ザフィールルカスト

(0.1.15)

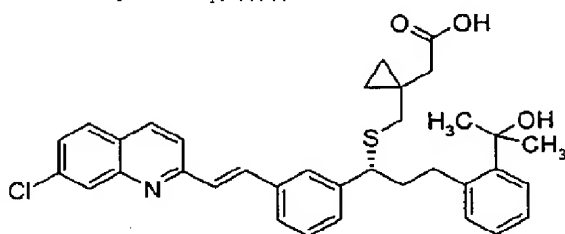
【0141】により表すことのできる登録商標アコレートとして特定される治療剤であるLTD₄受容体アンタゴニストであるザフィールルカストである。

【0142】さらなるこのようなLTD₄受容体アンタ

ゴニストは、式(0.1.16)：

【0143】

【化67】



登録商標シングレリア

モンテルルカスト

(0.1.16)

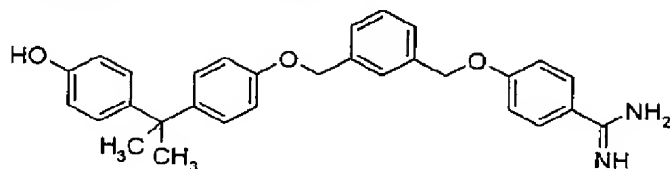
【0144】により表すことのできる登録商標シングレリアとして特定される治療剤であるモンテルルカストである。

【0145】上記した治療標的のもう1つの型は、LT

B₄受容体であり、前記受容体についてのアンタゴニストの1つの例は、式(0.1.17)：

【0146】

【化68】



BIIL-260

(0.1.17)

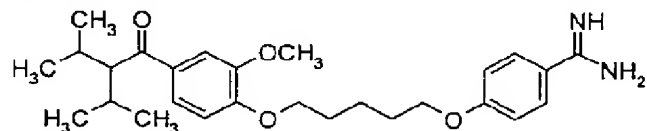
【0147】により表すことのできる治療剤であるBIIL-260である。

【0148】LTB₄受容体アンタゴニストである治療

剤のもう1つの例は、式(0.1.18)：

【0149】

【化69】



CGS-25019c

(0.1.18)

【0150】により表すことのできるCGS-25019cである。

【0151】当分野の上記した状態においては、本発明の新規化合物またはそれらのPDE4阻害活性および治療有用性において生ずる有意な改善ならびに炎症性、呼

吸およびアレルギー疾患および状態における治療指数を当業者に何ら開示していないかまたは示唆していないであろう。

【0152】

【課題を解決するための手段】4. 0 発明の概要

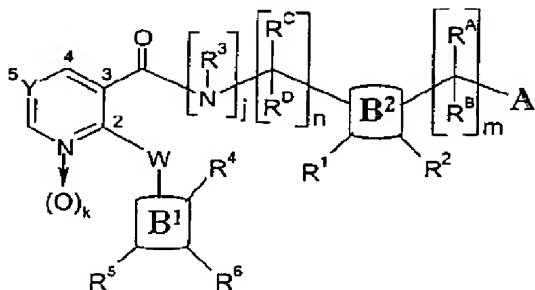
本発明は、ホスホジエステラーゼのいわゆる“タイプ IV”アイソエンザイム（“PDE4アイソザイム”）の阻害剤として生物学的活性を有する新規化合物に係る。本発明の新規化合物の実施態様は、PDE4アイソザイムの非選択的な阻害剤として活性である。前記新規化合物のその他の実施態様は、特に、D型型についてのPDE4アイソザイム基質特異性を有する。非選択的またはD-選択的なPDE4阻害剤を有する前記新規化合

物は、種々の炎症性、アレルギー性および呼吸疾患および状態の治療処置において概して有用であり、それらは、閉塞性呼吸疾患、特に、ぜん息および慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療処置において、特に、有意な改善を提供する。

【0153】本発明は、式(1.0.0)：

【0154】

【化70】



(1.0.0)

【0155】〔式中、

— j は、0 または 1 であるが；ただし、 j が 0 である時、 n は、2 である必要がある；

$-k$ は、0または1であり；

$-m$ は、0、1または2であり；

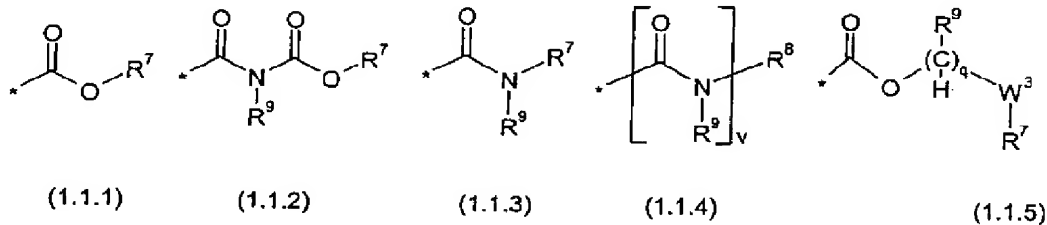
— n は、1 または 2 であり；

—Aは、以下の意味を有する：

— (a) 部分式 (1. 1. 1) ないし (1. 1. 5) :

【0156】

【化7 1】



【0157】〔式中、

— “★”は、各部分式 (1. 1. 1) ないし (1. 1. 5) の式 (1. 0. 0) の残こる部分に対する結合点を示し；

— q は、1、2 または 3 であるが、ただし、 q が 2 または 3 である場合、 R^q は、それぞれ、少なくとも 1 つの例または 2 つの例で $-H$ の意味を有し；

-- v は、0 または 1 であり；

$-\text{W}^3$ は、 $-\text{O}-$ ； $-\text{N}(\text{R}^9)-$ （ここで、 R^9 は、
 以下に定義すると同一の意味を有する。）；または、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ であり；

— R⁷は、以下の：

-- (1) --H ;

-- (2) -- (C₁-C₆) アルキル; -(C₂-C₆) アルケニル; または、-(C₂-C₆) アルキニル (ここで、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニルは、0-3個の置換基R¹⁰で置換されている。); ここで、
--- R¹⁰は、フェニル; ピリジル; -F; -Cl; -

CF_3 ; オキソ ($=\text{O}$); $-\text{OR}^{16}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$;
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$; $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$;
 $-\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$; $-\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$; $-\text{NR}^{16}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{17}$; および、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ (ここで、前記フェニルまたはピリジ
 ルは、0-3個の R^{12} によって置換されている。)から
 なる群より選択される員であり; ここで、

-----R¹²は、-F；-Cl；-CF₃；-CN；-NO₂；-OH；-(C₁-C₃)アルコキシ；-(C₁-C₃)アルキルまたは-NR¹⁶R¹⁷であり；および、
 -----R¹⁶およびR¹⁷は、各々、-H；-(C₁-C₄)アルキル；-(C₂-C₄)アルケニル；-(C₃-C₈)シクロアルキル；フェニル；ベンジルおよびピリジル（ここで、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、フェニル、ベンジルまたはピリジルは、-F、-Cl、-CF₃、-CNおよび-(C₁-C₃)アルキルからなる群より選択される0-3個の置換基によって置

換されている。) からなる群より独立に選択される員である。

— (3) — (CH₂)_u— (C₃—C₇) シクロアルキル (ここで、u は、0、1 または 2 であり; さらに、ここで、前記 (C₃—C₇) シクロアルキルは、0—3 個の置換基 R¹⁰ によって置換されており、R¹⁰ は、上記定義したのと同じの意味を有する。); および、

— (4) フェニルまたはベンジル (ここで、前記フェニルまたはベンジルは、0—3 個の置換基 R¹⁰ によって独立に置換されており、R¹⁰ は、上記定義したのと同じの意味を有する。); からなる群より独立に選択される員であり;

— R⁸ は、以下の:

— (1) テトラゾール—5—イル; 1, 2, 4—トリアゾール—3—イル; 1, 2, 4—トリアゾール—3—オン—5—イル; 1, 2, 3—トリアゾール—5—イル; イミダゾール—2—イル; イミダゾール—4—イル; イミダゾリジン—2—オン—4—イル; 1, 3, 4—オキサジアゾリル; 1, 3, 4—オキサジアゾール—2—オン—5—イル; 1, 2, 4—オキサジアゾール—3—イル; 1, 2, 4—オキサジアゾール—5—オン—3—イル; 1, 2, 4—オキサジアゾール—5—イル; 1, 2, 4—オキサジアゾール—3—オン—5—イル; 1, 2, 5—チアゾリニル; 1, 3, 4—チアゾリル; モルホリニル; パラチアジニル; オキサゾリル; イソオキサゾリル; チアゾリル; イソチアゾリル; ピロリル; ピラゾリル; スクシンイミジル; グルタリミジル; ピロリドニル; 2—ピペリドニル; 2—ピリドニル; 4—ピリドニル; ピリダジン—3—オン—イル; チアジアゾリル; ピリジニル; ピリミジニル; ピラジニル; ピリダジニル; および、

— (2) インドリル; インドリニル; イソインドリニル; ベンゾ [b] フラニル; 2, 3—ジヒドロベンゾフラニル; 1, 3—ジヒドロイソベンゾフラニル; 2 H—1—ベンゾピラニル; 2 H—クロメニル; クロマニル; ベンゾチエニル; 1 H—インダゾリル; ベンズイミダゾリル; ベンズオキサゾリル; ベンズイソオキサゾリル; ベンゾチアゾリル; ベンゾトリアゾリル; ベンゾトリアジニル; フタラジニル; 1, 8—ナフチリジニル; キノリニル; イソキノリニル; キナゾリニル; キノキサリニル; ピラゾロ [3, 4—d] ピリミジニル; ピリミド [4, 5—d] ピリミジニル; イミダゾ [1, 2—a] ピリジニル; ピリドピリジニル; プテリジニルおよび 1 H—プリーニル; からなる群より独立に選択される員であり; ここで、上記 (1) または (2) に列挙したいずれの部分も、(i) 置換基 R¹⁴ (ここで、R¹⁴ は、以下に定義すると同一の意味を有する。) によってそのいずれか 1 個以上の炭素原子; (ii) 所望により置換基 R¹⁵ (ここで、R¹⁵ は、以下に定義すると同一の意味を有する。) により、前記部分、および、その全ての互変

異性体形および所望により N—オキシド形の結合点ではないそのいずれか 1 個以上の窒素原子; および、(iii) 0、1 または 2 個の酸素原子による前記部分の結合点ではないそのいずれかの硫黄原子に関して、所望により、置換されており; さらにここで、

— R¹⁴ は、— (C₁—C₄) アルキル; — (C₃—C₇) シクロアルキル; フェニル; ベンジル; ピリジルおよびキノリニル (ここで、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジルまたはキノリニルは、0、1 または 2 個の置換基—F、—C₁、—C₂H₃、—OR¹⁶、—NO₂、—CN または—NR¹⁶R¹⁷ によって置換されている。) からなる群より選択される員であり; 前記 R¹⁴ 基は、さらに、—F; —C₁; —CF₃; オキソ (=O); —OR¹⁶; —NO₂; —CN; —C (=O) OR¹⁶; —O—C (=O) R¹⁶; —C (=O) NR¹⁶R¹⁷; —O—C (=O) NR¹⁶R¹⁷; —NR¹⁶R¹⁷; —NR¹⁶C (=O) R¹⁷; —NR¹⁶C (=O) OR¹⁷; —NR¹⁶S (=O)₂R¹⁷ および —S (=O)₂NR¹⁶R¹⁷ からなり; なおさらにここで、

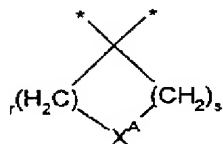
— R¹⁵ は、—H; —NR¹⁶R¹⁷; —C (=O) R¹⁶; —OR¹⁶; — (C₁—C₄) アルキル—OR¹⁶; —C (=O) OR¹⁶; — (C₁—C₂) アルキル—C (=O) OR¹⁶; —C (=O) NR¹⁶R¹⁷; — (C₁—C₄) アルキル; — (C₂—C₄) アルケニル; — (CH₂)_u— (C₃—C₇) シクロアルキル (ここで、u は、0、1 または 2 である。); フェニル; ベンジル; ピリジルおよびキノリニル (前記アルキル、アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジルまたはキノリニルは、0—3 個の置換基 R¹¹ で置換されている。) からなる群より独立に選択される員であり; R¹⁶ および R¹⁷ は、上記定義したのと同じの意味を有し; ここで、

— R¹¹ は、—F; —C₁; —CO₂R¹⁸; —OR¹⁶; —CN; —C (=O) NR¹⁸R¹⁹; —NR¹⁸R¹⁹; —NR¹⁸C (=O) R¹⁹; —NR¹⁸C (=O) OR¹⁹; —NR¹⁸S (=O)_pR¹⁹; —S (=O)_pNR¹⁸R¹⁹ (ここで、p は、1 または 2 である。); — (C₁—C₄) アルキル および — (C₁—C₄) アルコキシ (ここで、R¹¹ は、上記—OR¹⁶の意味を有し、R¹⁶ は、— (C₁—C₄) アルキルと定義される。) からなる群より独立に選択される員であり; 前記アルキルおよびアルコキシは、—F; —C₁; — (C₁—C₂) アルコキシカルボニル; — (C₁—C₂) アルキルカルボニル および — (C₁—C₂) アルキルカルボニルオキシから独立に選択される 0—3 個の置換基によって各々独立に置換されており; ここで、

— R¹⁸ および R¹⁹ は、—H; — (C₁—C₄) アルキル および フェニル からなる群より独立に選択される。

— R⁹ は、—H; — (C₁—C₄) アルキル; — (C₃—

C₇) シクロアルキル; フェニル; ベンジル; ピリジ
 ル; -C(=O)OR¹⁸; -C(=O)R¹⁸; -O
 R¹⁸; -(C₁-C₂) アルキル-OR¹⁸および-(C₁
 -C₂)-アルキル-C(=O)OR¹⁸(ここで、R¹⁸
 は、上記定義したと同一の意味を有する。)からなる
 群より選択される員; または、Aは、意味:
 -(b) -OP(=O)(OH)₂(ホスホリッ
 ク); -PH(=O)OH(ホスフィニック); -P
 (=O)(OH)₂(ホスホニック); -[P(=O)
 (OH)-O(C₁-C₄)アルキル](アルキルホスホ
 ノ); -P(=O)(OH)-O(C₁-C₄)アルキ
 ル(アルキルホスフィニル); -P(=O)(OH)
 NH₂(ホスホルアミド); -P(=O)(OH)NH
 (C₁-C₄)アルキルおよび-P(=O)(OH)NH
 R²⁵(置換されたホスホルアミド); -O-S(=O)
₂OH(スルフィック); -S(=O)₂OH(スルホニ
 ック); -S(=O)₂NHR²⁵(アリールスルホンア
 ミド); -S(=O)₂NHR²⁶; および、-C(=O)
 NHS(=O)₂R²⁶、-C(=O)NHS(=O)
₂NH₂、-C(=O)NHS(=O)₂(C₁-
 C₄)アルキル、-C(=O)NHS(=O)₂NH(C₁-
 C₄)アルキル、-C(=O)NHS(=O)₂N
 [(C₁-C₄)アルキル]₂、-S(=O)₂NHC(=O)
 (C₁-C₄)アルキル、-S(=O)₂NHC(=O)
 NH₂、-S(=O)₂NHC(=O)NH(C₁-
 C₄)アルキル、-S(=O)₂NHC(=O)N[(C₁-
 C₄)アルキル]₂、-S(=O)₂NHC(=O)R²⁵、
 -S(=O)₂NHCN; -S(=O)₂NHC(=S)
 NH₂、-S(=O)₂NHC(=S)NHC(C₁-
 C₄)アルキル、-S(=O)₂NHC(=S)N
 [(C₁-C₄)アルキル]₂および-S(=O)₂NHS
 (=O)₂R²⁵からなるより選択されるアシルスルホン
 アミド; からなる群より選択される員を含む部分: こ
 で、



【0159】[式中、
 --rおよびsは、独立に、0ないし4であるが、た
 だし、r+sの合計は、少なくとも1であるが、5より大
 ではなく;
 --X^Aは、-CH₂-, -CHR¹²-または-C
 (R¹²)₂- (ここで、各R¹²は、他とは独立に選択さ
 れ、各々、上記したと同一の意味を有する。); -NR¹⁵-
 (ここで、R¹⁵は、上記定義したと同一の意味を有
 する。); -O-; または、-S(=O)_t (ここで、
 tは、0、1または2である。)であり; 前記スピロ部

--R²⁵は、-H; -(C₁-C₄)アルキル; フェニル
 または-OR¹⁸であり、R¹⁸は、上記定義したと同一の
 意味を有する。

-Wは、-O-; -S(O)_t- (ここで、tは、0、
 1または2である。); または、-N(R³)- (ここ
 で、R³は、以下に定義すると同一の意味を有する。)
 であり;

-Yは、=C(R^{1a})- (ここで、R^{1a}は、以下に定義
 すると同一の意味を有する。); または、-[N→
 (O)_k]- (ここで、kは、0または1である。)で
 あり; ここで、

--R^{1a}は、-H; -F; -Cl; -CN; -NO₂;
 -(C₁-C₄)アルキル; -(C₂-C₄)アルキニル;
 フッ素化された-(C₁-C₃)アルキル; フッ素化され
 た-(C₁-C₃)アルコキシ; -OR¹⁶および-C(=O)
 NR^{12a}R^{12b}からなる群より選択される員であり;
 ここで、

--R^{12a}およびR^{12b}は、各々、独立に、-H; -C
 H₃; -CH₂CH₃; -CH₂CH₂CH₃; -CH₂(C
 H₃)₂; -CH₂CH₂CH₂CH₃; -CH(CH₃)C
 H₂CH₃; -CH₂CH(CH₃)₂; -C(CH₃)₃;
 シクロプロピル; シクロブチルまたはシクロペンチルで
 ある。

-R^AおよびR^Bは、各々、-H; -F; -CF₃; -
 (C₁-C₄)アルキル; -(C₃-C₇)シクロアルキ
 ル; フェニルおよびベンジル(ここで、前記シクロアル
 キル、フェニルおよびベンジル部分は、0-3個の置換
 基R¹⁰で各々独立に置換され、R¹⁰は、上記定義したと
 同一の意味を有する。)からなる群より独立に選択され
 る員であるか; または、

-R^AおよびR^Bは、一緒に合わさるが、mが1である場
 合にのみ、式(1.2.0):

【0158】

【化72】

(1.2.0)

分は、そのいずれか1つ以上の炭素原子に関して0-3
 個の置換基R¹⁴により、その窒素原子に関して0-1個
 の置換基R¹⁵により、その硫黄原子に関して0-2個の
 酸素原子により置換されている。)で表されるスピロ部
 分を形成し;

-R^CおよびR^Dは、それらの1つが-Hである必要があ
 る以外は、R^AおよびR^Bについて定義したと同一の意
 味を有し、それらは、相互にかつR^AおよびR^Bとは独立に
 選択され;

-R¹およびR²は、個々にまたは一緒に合わさって、以

下に定義する通り、部分B²の意味を含むいずれか1つまたは複数の環上に生じ、R¹およびR²は、各々、-H; -F; -C₁; -CN; -NO₂; -(C₁-C₄)アルキル; -(C₂-C₄)アルキニル; フッ素化された-(C₁-C₃)アルキル; -OR¹⁶; および-C(=O)NR^{12_a}R^{12_b}(ここで、R^{12_a}およびR^{12_b}は、上記したと同一の意味を有する。)からなる群より独立に選択される員であり;

-R³は、-H; -(C₁-C₃)アルキル; フェニル; ベンジル; または、-OR¹⁶(ここで、R¹⁶は、上記定義したと同一の意味を有する。)であり;

-R⁴、R⁵およびR⁶は、個々にまたは一緒に合わさって、以下に定義する部分B¹の意味を含むいずれか1つまたは複数の環上に生ずることができ、R⁴、R⁵およびR⁶は、各々、以下の:

-(a) -H(ただし、R⁵およびR⁶が、両方とも、同時に-Hではない。); -F; -C₁; -(C₂-C₄)アルキニル; -R¹⁶; -OR¹⁶; -S(=O)_pR¹⁶; -C(=O)R¹⁶; -C(=O)OR¹⁶; -OC(=O)R¹⁶; -CN; -NO₂; -C(=O)NR¹⁶R¹⁷; -OC(=O)NR¹⁶R¹⁷; -NR^{12_a}C(=O)NR¹⁶R¹⁷; -NR^{12_a}C(=NR¹²)NR¹⁶R¹⁷; -NR^{12_a}C(=NCN)NR¹⁶R¹⁷; -NR^{12_a}C(=N-NO₂)NR¹⁶R¹⁷; -C(=NR^{12_a})NR¹⁶R¹⁷; -CH₂C(=NR^{12_a})NR¹⁶R¹⁷; -OC(=NR^{12_a})NR¹⁶R¹⁷; -OC(=N-NO₂)NR¹⁶R¹⁷; -NR¹⁶R¹⁷; -CH₂NR¹⁶R¹⁷; -NR^{12_a}C(=O)R¹⁶; -NR^{12_a}C(=O)OR¹⁶; =NOR¹⁶; -NR^{12_a}S(=O)_pR¹⁷; -S(=O)_pNR¹⁶R¹⁷; および、-CH₂C(=NR^{12_a})NR¹⁶R¹⁷; ここで、

-pは、0、1または2であり; R^{12_a}、R¹⁶およびR¹⁷は、上記定義したと同一の意味を有する。

-(b) -(C₁-C₄)アルキル; および、-(C₁-C₄)アルコキシ(ここで、R⁴、R⁵またはR⁶は、上

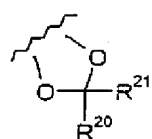
記(A)の下の一OR¹⁶の意味を有し、R¹⁶は、-(C₁-C₄)と定義され、前記アルキルおよびアルコキシは、各々、独立に、0-3個の置換基-Fまたは-C₁で; または、0または1個の置換基(C₁-C₂)アルコキシカルボニル; (C₁-C₂)アルキルカルボニルまたは(C₁-C₂)アルキルカルボニルオキシで置換されている。); および、

-(c) フェニル; ベンジル; フラニル; テトラヒドロフラニル; オキセタニル; チエニル; テトラヒドロチエニル; ピロリル; ピロリジニル; オキサゾリル; オキサゾリジニル; イソオキサゾリル; イソオキサゾリジニル; チアゾリル; チアゾリジニル; イソチアゾリル; イソチアゾリジニル; ピラゾリル; ピラゾリジニル; オキサジアゾリル; チアジアゾリル; イミダゾリル; イミダゾリジニル; ペリジニル; ピラジニル; ペリミジニル; ペリダジニル; ピペリジニル; ピペラジニル; トリアゾリル; トリアジニル; テトラゾリル; ピラニル; アゼチジニル; モルホリニル; パラチアジニル; インドリル; インドリニル; ベンゾ〔b〕フラニル; 2, 3-ジヒドロベンゾフラニル; 2-H-クロメニル; クロマニル; ベンゾチエニル; 1-H-インダゾリル; ベンズイミダゾリル; ベンズオキサゾリル; ベンズイソオキサゾリル; ベンズチアゾリル; キノリニル; イソキノリニル; フタラジニル; キナゾリニル; キノキサリニルおよびプアリニルからなる群より選択されるアリールまたはヘテロサイクリル部分(ここで、前記アリールおよびヘテロサイクリル部分は、各々、0-2個の置換基R¹⁴(ここで、R¹⁴は、上記定義したと同一の意味を有する。)で独立に置換されている。); または、B¹がフェニルである場合に、

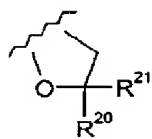
-(d) R⁵およびR⁶は、一緒に合わさって、部分式(1. 3. 1)-(1. 3. 15):

【0160】

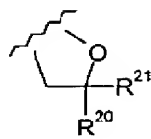
【化73】



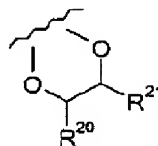
(1.3.1)



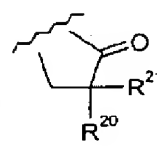
(1.3.2)



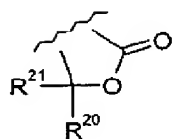
(1.3.3)



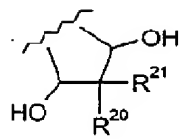
(1.3.4)



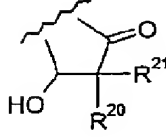
(1.3.5)



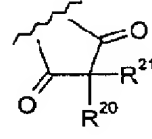
(1.3.6)



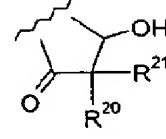
(1.3.7)



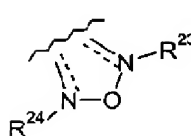
(1.3.8)



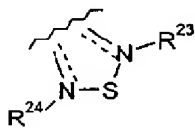
(1.3.9)



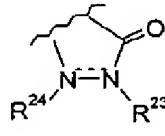
(1.3.10)



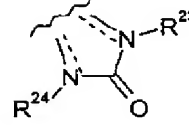
(1.3.11)



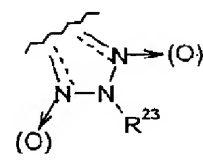
(1.3.12)



(1.3.13)



(1.3.14)



(1.3.15)

【0161】〔式中、

—R²⁰およびR²¹は、各々、—H；—F；—Cl；—CH₃；—CH₂F；—CHF₂；—CF₃；—OCH₃および—OCF₃からなる群より独立に選択される員であり；

—R²³およびR²⁴は、各々、独立に、—H；—C₂H₅；—OCH₃；—CH₂CH₃；—OCH₂CH₃；—C₂H₄CH₂CH₃；—CH₂(CH₃)₂；—CH₂CH₂CH₂CH₃；—CH(CH₃)CH₂CH₃；—CH₂CH(C₂H₅)₂；—C(CH₃)₃であるか；または、存在せず（この場合、点線——は、二重結合を表す。）〕からなる群より選択される員である部分を形成する。からなる群より独立に選択される員であり；

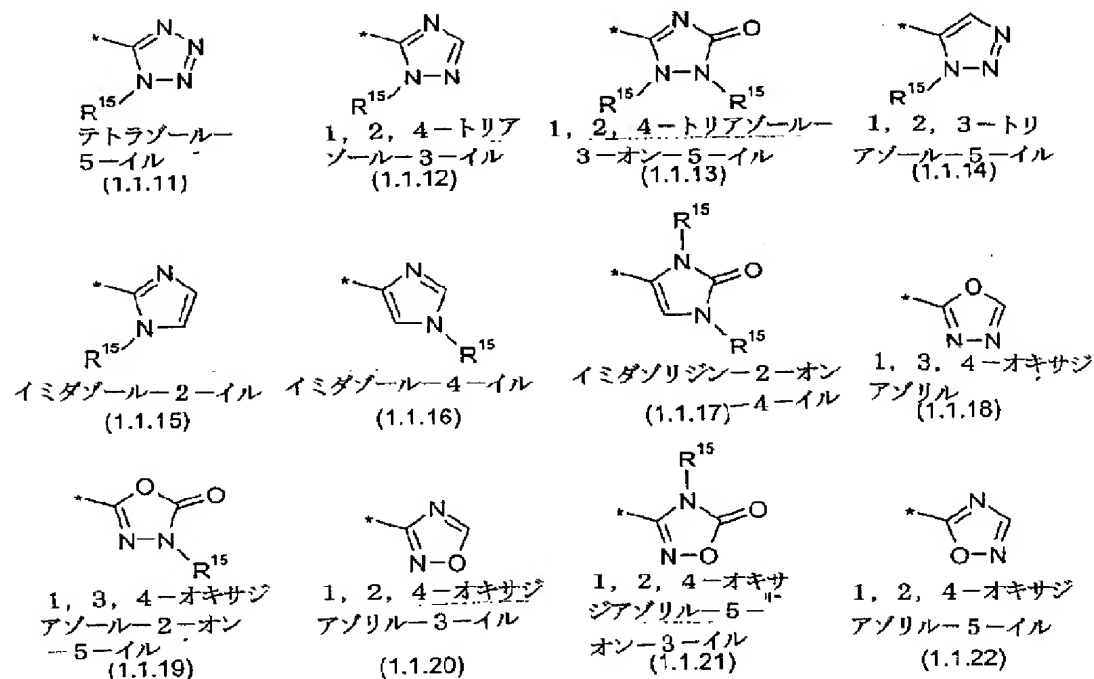
—B¹は、3—ないし7—員単環である飽和または不飽和炭素環システムか、または、7—ないし12—員縮合または不連続多環を含み；所望により、前記炭素環システムの1つの炭素原子は、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよく；Nが選択される場合、その第2の炭素原子は、所望により、N、OまたはSから選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよく；ここで、B¹を定義する前記部分は、そ

のいずれか1つまたは複数の環上をR⁴、R⁵およびR⁶によって置換されており、これらR⁴、R⁵およびR⁶は、上記定義したと同一の意味を有し；—B²は、3—ないし7—員単環である飽和または不飽和炭素環システムか、または、7—ないし12—員縮合または不連続多環を含み；所望により、前記炭素環システムの1つの炭素原子は、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよく；Nが選択される場合、その第2の炭素原子は、所望により、N、OまたはSから選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよく；ここで、B²を定義する前記部分は、そのいずれか1つまたは複数の環上をR¹およびR²によって置換され、R¹およびR²は、上記定義したと同一の意味を有する。〕で表される化合物；または、その薬学的に許容可能な塩に係る。

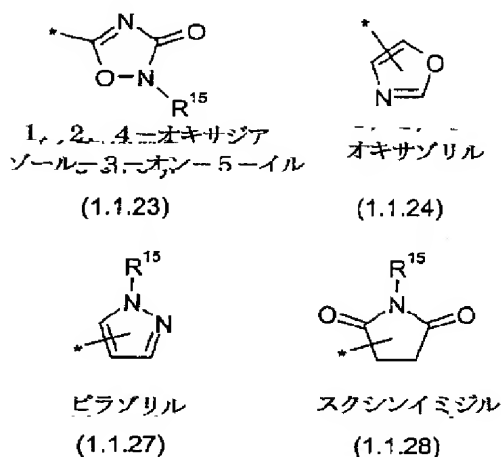
【0162】本発明は、特に、Aが、部分式(1.1.4)（ここで、vは、0または1である。）で表される部分であり、R⁸が、部分式(1.1.11)—(1.1.38)：

【0163】

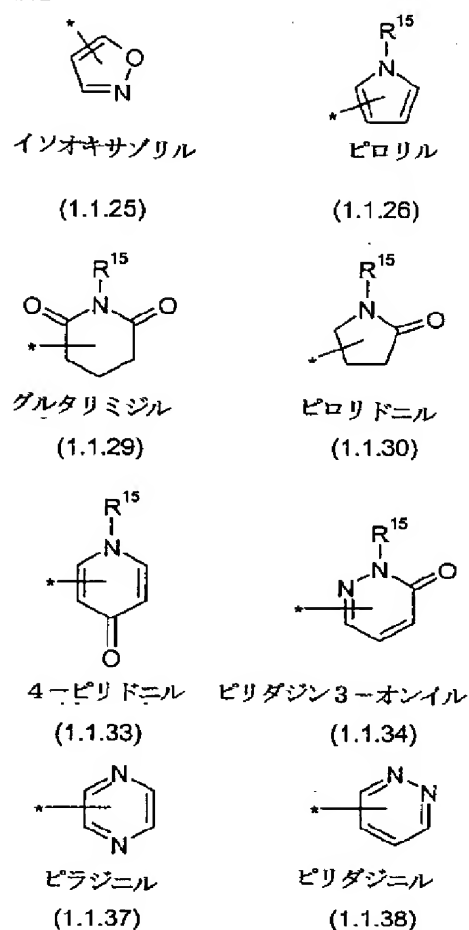
【化74】



【0164】



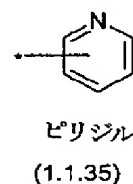
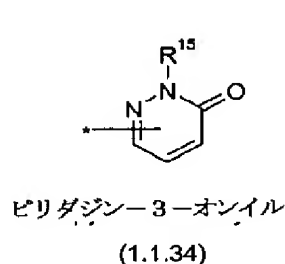
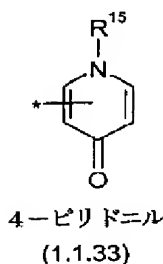
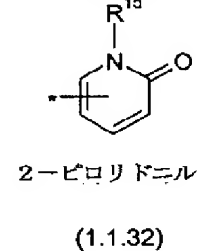
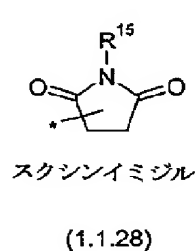
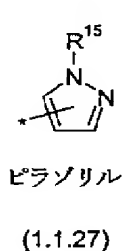
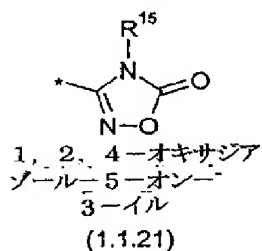
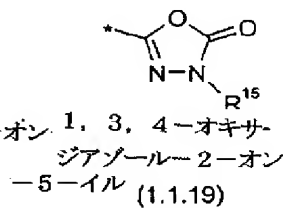
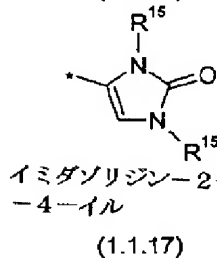
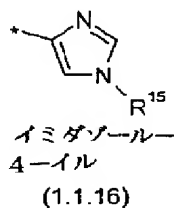
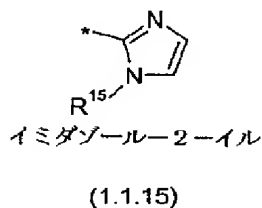
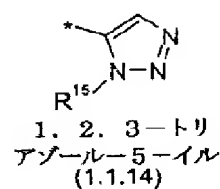
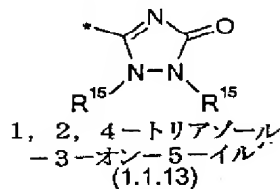
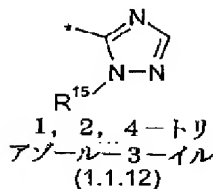
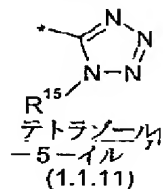
【化75】



【0165】〔式中、“★”は、各部分式(1.1.1) - (1.1.38)の式(1.0.0)の残り部分

に対する結合点を示し；部分式(1.1.11) - (1.1.38)の各炭素原子は、所望により、置換基

R¹⁴によって置換され；R¹⁴およびR¹⁵は、上記定義したと同一の意味を有する。〕および、その全ての互変異性体形および所望によりN-オキシド形からなる群より選択される員である上記列挙した式(1.0.0)で表される化合物に特に係る。

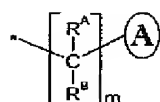


【0168】からなる群より選択される員である。〕で表される上記列挙した式(1.0.0)で表される化合物にさらに詳しくは係る。

【0169】本発明は、その右手側に関して(ここで、mは1である。)、式(1.1.7)：

【0170】

【化77】



(1.1.7)

【0171】〔式中、“★”は、部分式(1.1.7)

【0166】本発明は、Aが部分式(1.1.4)〔ここで、vは、0または1であり、R⁸は、以下の部分式：

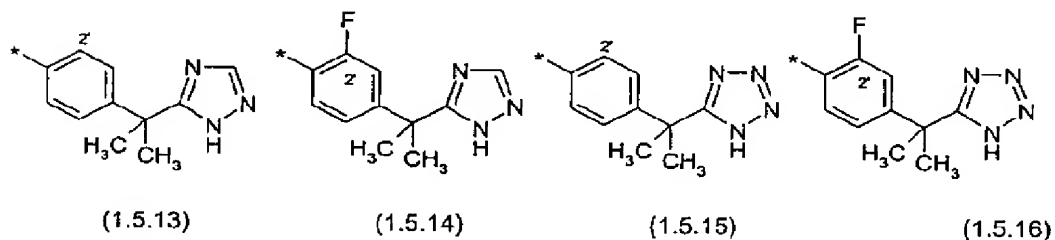
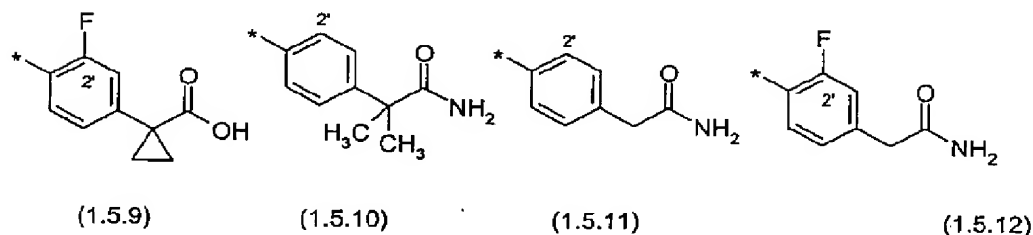
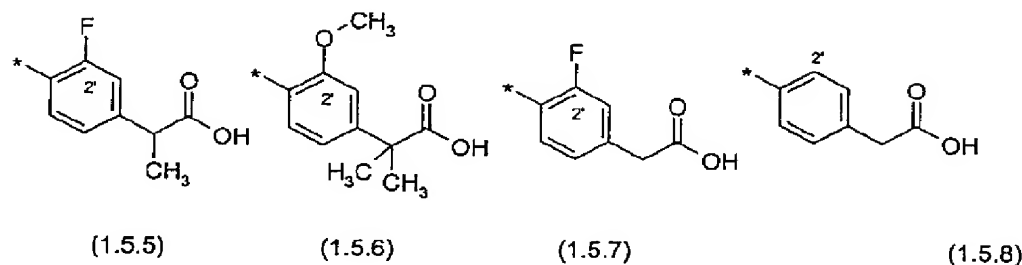
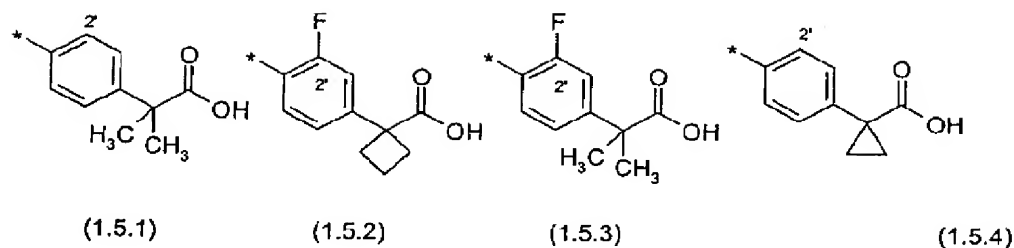
【0167】

【化76】

で表される基のフェニル基前方からおよびフェニル基を含む式(1.0.0)で表される化合物の残る部分に対する結合点を表す記号であり；R^AおよびR^Bは、両方とも-Hであるか、もしくは、1つが-Hであり、他方が-CH₃であるか、または、両方とも-CH₃であるか、あるいは、一緒に合わさって、スピロ-シクロプロピルまたはスピロ-シクロブチルを形成し；R¹は、-H、-OCH₃または2'-Fであり；R²は、-Hであり；部分-Aは、部分式(1.1.7)の前記基が部分式(1.5.1)ないし(1.5.16)：

【0172】

【化78】



【0173】〔式中、—“★”は、部分式（1.5.1）ないし（1.5.16）により表される部分式（1.1.7）で表される各前記基の式（1.0.0）で表される残の部分に対する結合点を示す。〕からなる群より選択される員であるように選択される。〕を特徴とする式（1.0.0）で表される化合物になおさらに係る。

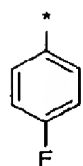
【0174】本発明は、B¹が3—ないし7—員単環飽和または不飽和炭素環システムか、または、7—ないし12—員縮合または不連続多環部分として上記定義された意味を有し；所望により、前記炭素環システムの1つの炭素原子は、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子により置換されていてもよく；Nが選択される場合には、所望により、その第2の炭素原子は、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子により置換されていてもよい。本発明は、B¹がフェニル；ピロリル；ピロリジニル；フラニル；チエニル；ピリジル；ピリミジニル；ピペリジニル；ピペラジニル；イミダゾリル；イミダゾリジニル；オキサゾリル；イソオキサゾリル；モルホリニル；チアジアゾリル；インドリル；キノリニル；イソキノ

ノリニル；ベンズイミダゾリル；ベンズオキサゾリル；キヌクリジニル；および、アザビシクロ〔3.3.0〕オクタニルからなる群より選択される員；単環式—（C₃—C₇）シクロアルキル部分；シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルからなる群より選択される員である単環式—（C₅—C₇）シクロアルケニル部分；ノルボルナニル、ノルボルネニル、ビシクロ〔2.2.2〕オクタニル、ビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、ビシクロ〔3.3.0〕オクタニル、ビシクロ〔2.2.2〕オクテニル—5、ビシクロ〔2.2.2〕オクテニル—7、ビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、シクロデカニルおよびアダマンタニルからなる群より選択される員である2環式—（C₇—C₁₀）シクロアルキルまたは—（C₇—C₁₀）シクロアルケニル部分を特に含む式（1.0.0）で表される化合物にさらに係る。

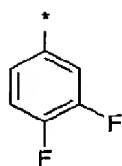
【0175】本発明は、式（1.0.0）で表される前記化合物の左手末端が以下の部分式（1.8.1）—（1.8.72）；

【0176】

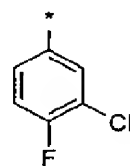
【化79】



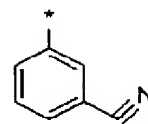
(1.8.1)



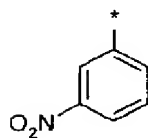
(1.8.2)



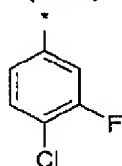
(1.8.3)



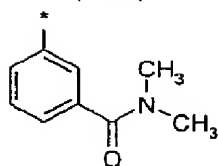
(1.8.4)



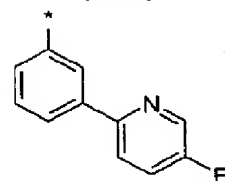
(1.8.5)



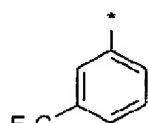
(1.8.6)



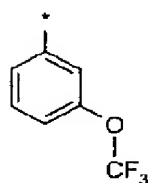
(1.8.7)



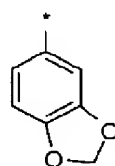
(1.8.8)



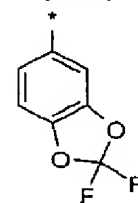
(1.8.9)



(1.8.10)



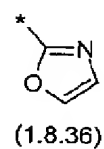
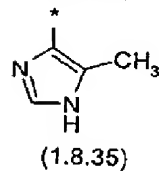
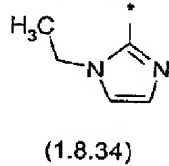
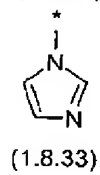
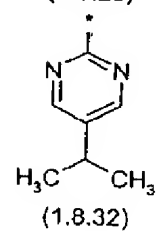
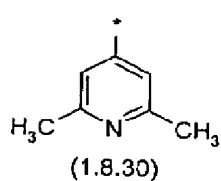
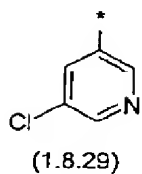
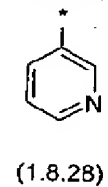
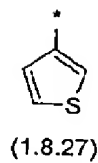
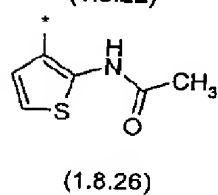
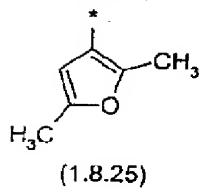
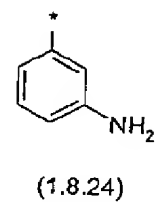
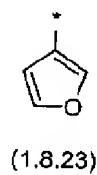
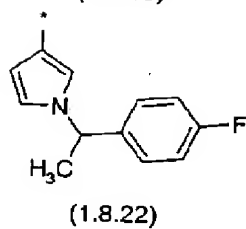
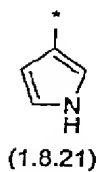
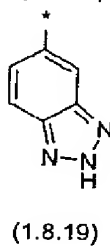
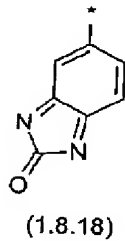
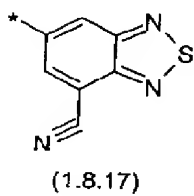
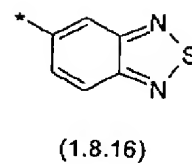
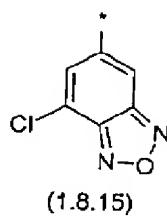
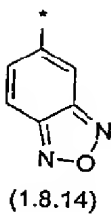
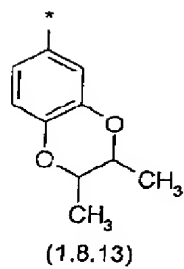
(1.8.11)



(1.8.12)

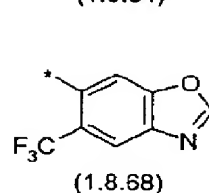
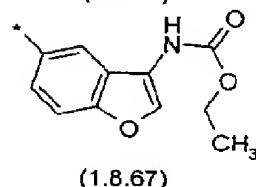
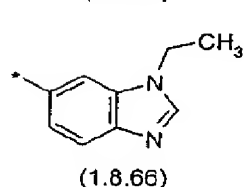
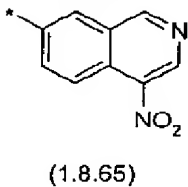
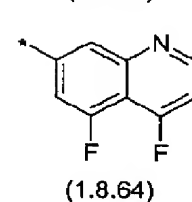
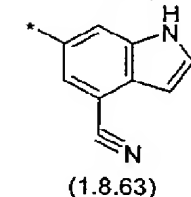
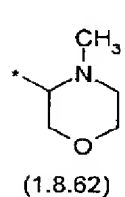
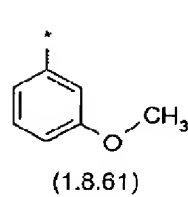
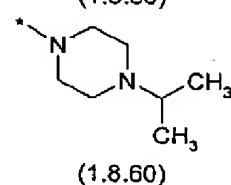
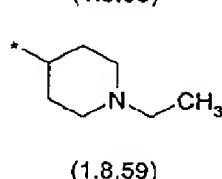
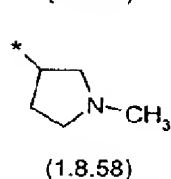
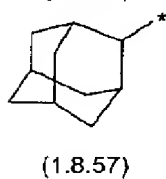
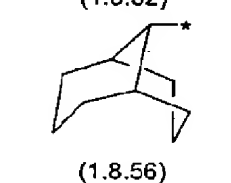
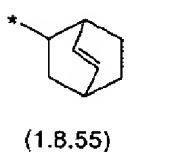
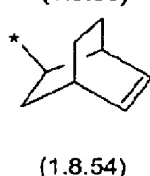
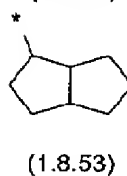
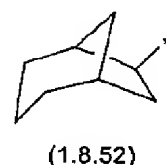
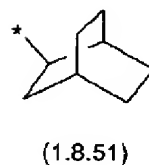
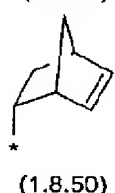
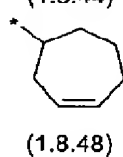
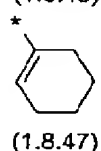
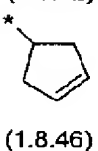
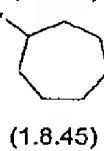
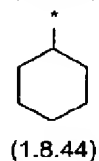
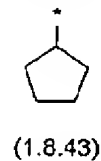
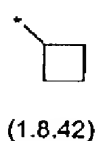
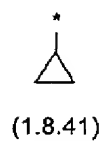
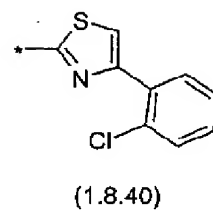
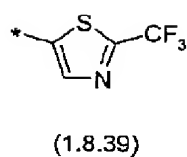
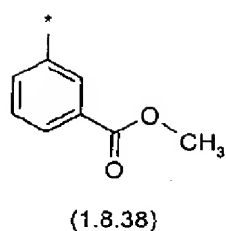
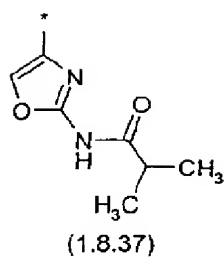
【0177】

【化80】



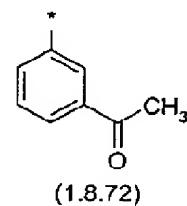
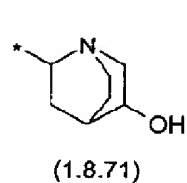
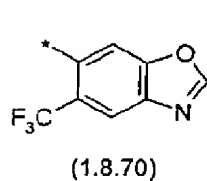
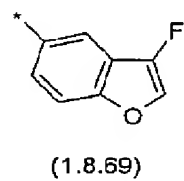
【0178】

【化81】



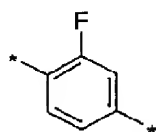
【0179】

【化82】

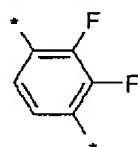


【0180】によって表されるように、特に、 B^1 と置換基 R^4 、 R^5 および R^6 とが選択される式(1.0.0)で表される化合物に、特に、なおさら係る。

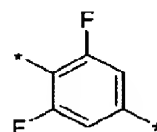
【0181】本発明は、 B^2 が3-ないし7-員単環飽和または不飽和炭素環システムであるか、または、7-ないし12-員縮合または不連続多環部分として上記定義された意味を有し；所望により、前記炭素環システムの1つの炭素原子は、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子により置換されていてもよく；Nが選択される場合には、所望により、その第2の炭素原子は、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子により置換されていてもよい。本発明は、 B^2 がフェニル；ピロリル；ピロリジニル；フラニル；チエニル；ピリジル；ピリミジニル；ピペリジニル；ピペラジニル；イミダゾリル；イミダゾリジニル；オキサゾリル；イソオキサゾリル；チアジアゾリル；インドリル；キノリニル；イソキノリニル；ベンズイミダゾリル；ベンズオキサゾリル；モルホリニル；キヌクリジニル；および、アザビスクロ〔3.3.0〕オクタニルからなる群より選択される員；単環



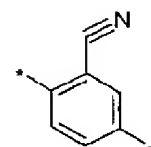
(3.0.1)



(3.0.2)



(3.0.3)



(3.0.4)

【0184】

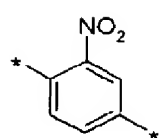
式-(C_3-C_7)シクロアルキル部分；シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルからなる群より選択される員である単環式-(C_5-C_7)シクロアルキル部分；ノルボルナニル、ノルボルネニル、ビスクロ〔2.2.2〕オクタニル、ビスクロ〔3.2.1〕オクタニル、ビスクロ〔3.3.0〕オクタニル、ビスクロ〔2.2.2〕オクテニル-5、ビスクロ〔2.2.2〕オクテニル-7、ビスクロ〔3.3.1〕ノナニル、シクロデカニルおよびアダマンタニルからなる群より選択される員である2環式-(C_7-C_{10})シクロアルキルまたは-(C_7-C_{10})シクロアルケニル部分を特に含む式(1.0.0)で表される化合物にさらに係る。

【0182】本発明は、式(1.0.0)で表される前記化合物の右手末端の本部分が以下の部分式(3.0.1)-(3.0.47)：

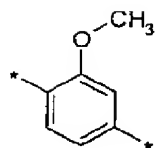
【0183】

【化83】

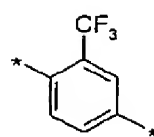
【化84】



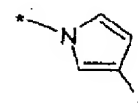
(3.0.5)



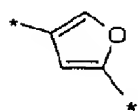
(3.0.6)



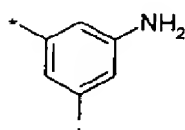
(3.0.7)



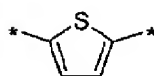
(3.0.8)



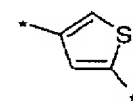
(3.0.9)



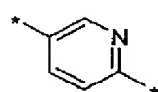
(3.0.10)



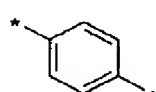
(3.0.11)



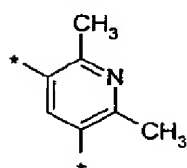
(3.0.12)



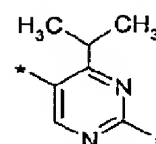
(3.0.13)



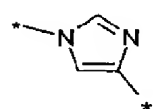
(3.0.14)



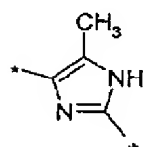
(3.0.15)



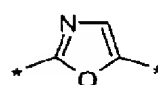
(3.0.16)



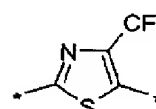
(3.0.17)



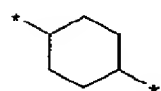
(3.0.18)



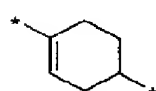
(3.0.19)



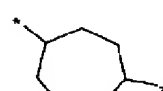
(3.0.20)



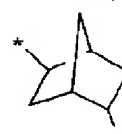
(3.0.21)



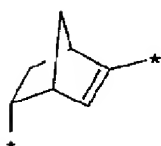
(3.0.22)



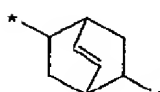
(3.0.23)



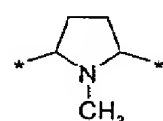
(3.0.24)



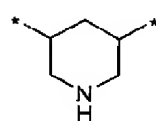
(3.0.25)



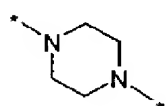
(3.0.26)



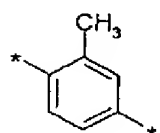
(3.0.27)



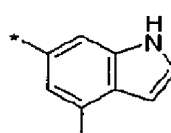
(3.0.28)



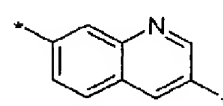
(3.0.29)



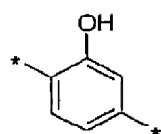
(3.0.30)



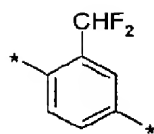
(3.0.31)



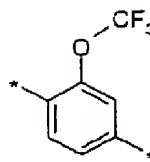
(3.0.32)



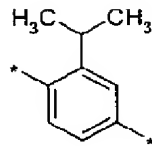
(3.0.33)



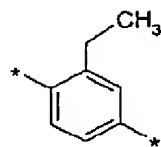
(3.0.34)



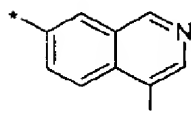
(3.0.35)



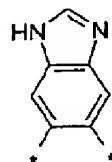
(3.0.36)



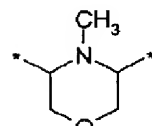
(3.0.37)



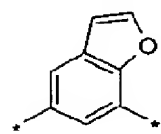
(3.0.38)



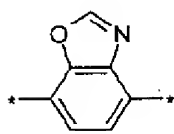
(3.0.39)



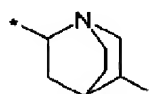
(3.0.40)



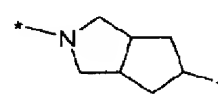
(3.0.41)



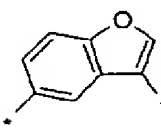
(3.0.42)



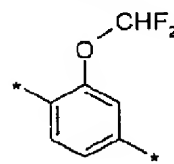
(3.0.43)



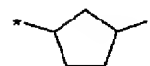
(3.0.44)



(3.0.45)



(3.0.46)



(3.0.47)

【0186】によって表されるように、 B^2 と置換基 R^1 および R^2 とが選択される式(1.0.0)で表される化合物に特にまたはさらに係る。

【0187】本発明は、さらに、ヒト好酸球の活性化および脱顆粒を制御するその役割においてPDE4アイソザイムによって媒介される疾患または状態に苦しむ患者を処置する方法であって、前記処置の必要のある前記患者に上記した式(1.0.0)で表される化合物の治療学的に有効な量を投与することを含む方法に係る。同様に、本発明は、また、このような治療処置に使用される医薬組成物であって、上記した式(1.0.0)で表される化合物を薬学的に許容可能なキャリアーと一緒に含む医薬組成物に係る。

【0188】本発明は、
—いかなる型、病因または病原をも有するぜん息；または、アトピー性ぜん息、非アトピー性ぜん息、アレルギー性ぜん息、アトピー性気管支炎—媒介ぜん息、気管支ぜん息、特発性ぜん息、真性ぜん息、病態生理学障害により生ずる内因性ぜん息、環境因子により生ずる外因性ぜん息、未知または不顕性の原因を有する特発性ぜん息、非アトピー性ぜん息、ぜん息性気管支炎、気腫性ぜん息、運動誘発性のぜん息、作業性ぜん息、細菌、真菌、原生動物またはウイルス感染により生ずる感染性のぜん息、非アレルギー性ぜん息、引き始めのぜん息、ハアハアゼイゼイという乳児症候群からなる群より選択される員であるぜん息；

—慢性または急性の気管支収縮；慢性気管支炎；細気道閉塞；および、気腫；

—いかなる型、病因または病原をも有する閉塞性または炎症性の気道疾患；または、ぜん息、じん肺、慢性好酸性の肺炎、慢性の肺動脈閉塞疾患(COPD)、それと関連する慢性気管支炎、肺気腫または呼吸困難を含むCOPD、不可逆進行性の気道閉塞を特徴とするCOPD、成人の呼吸窮迫症候群(ARDS)、他の薬剤療法に起因する気道過反応性の悪化からなる群より選択される員である閉塞性または炎症性の気道疾患；

—いかなる型、病因または病原をも有するじん肺症；または、アルミニウム沈着症またはボーキサイト労働者症、炭粉症または坑夫ぜん息、石棉沈着症または蒸気管取り付け工ぜん息、石粉症または火打ち石症、ダチョウの羽毛からの塵芥を吸入することによって生ずる睫毛脱落症、鉄粒子の吸入によって生ずる鉄症、珪肺症または研ぎ師症、綿線維沈着症または綿ごみぜん息、および、タルクじん肺症からなる群より選択される員であるじん肺症；

—いかなる型、病因または病原をも有する気管支炎；または、急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラキシン酸から誘発される気管支炎、カタル性の気管支炎、クループ性の気管支炎、乾性気管支炎、感染性のぜん息性気管支炎、増殖性の気管支炎、ブドウ球菌性または連鎖球菌性の気管支炎、および、小胞性の気管支炎からなる群より選択される員である気管支炎；

—いかなる型、病因または病原をも有する気管支拡張症；または、円柱状気管支拡張症、嚢状気管支拡張症、紡錘状気管支拡張症、細気管支拡張症、嚢胞性気管支拡張症、乾性気管支拡張症、および、小胞気管支拡張症からなる群より選択される員である気管支拡張症；

—季節的なアレルギー性鼻炎；もしくは、持続性アレルギー性鼻炎；または、いかなる型、病因または病原をも有する副鼻腔炎；あるいは、化膿性または非化膿性副鼻腔炎、急性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎、および、篩骨、前頭、上顎または蝶形骨副鼻腔炎からなる群より選択される員である副鼻腔炎；

—いかなる型、病因または病原をも有する慢性関節リウマチ；または、急性関節炎、急性痛風関節炎、慢性炎症性関節炎、変形性関節症、感染性関節炎、ライム関節炎、増殖性関節炎、乾癬性関節炎、および、椎骨関節炎からなる群より選択される員である慢性関節リウマチ；

—痛風ならびに炎症を伴う熱および痛み；

—いかなる型、病因または病原をも有する好酸球関連疾患；または、好酸球増加症、肺浸潤好酸球増加症、レフラー症候群、慢性好酸性肺炎、熱帯性肺好酸球増加症、気管支肺炎アスペルギルス症、アスペルギローム、好酸球を含有する肉芽腫、アレルギー性肉芽腫性脈管炎またはチャーグーストラウス症候群、結節性多発動脈炎（PAN）、および、全身性壊死脈管炎からなる群より選択される員である好酸球関連疾患；

—アトピー性皮膚炎；もしくは、アレルギー性皮膚炎；または、アレルギー性またはアトピー性湿疹；

—いかなる型、病因または病原をも有するじんま疹；または、免疫媒介じんま疹、補体媒介じんま疹、じんま疹生成物質誘発じんま疹、物理的原因物質誘発のじんま疹、ストレス誘発じんま疹、特発性じんま疹、急性じんま疹、慢性じんま疹、血管性水腫、コリン作動性じんま疹、常染色体支配形または後天形の寒冷じんま疹、接触じんま疹、巨大じんま疹、および、圧疹状じんま疹からなる群より選択される員であるじんま疹；

—いかなる型、病因または病原をも有する結膜炎；または、照射性結膜炎、急性カタル性結膜炎、急性伝染性結膜炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性結膜炎、慢性カタル性結膜炎、化膿性結膜炎、および、春季結膜炎からなる群より選択される員である結膜炎；

—いかなる型、病因または病原をも有するブドウ膜炎；または、ブドウ膜の全部または一部の炎症、前部ブドウ膜炎、虹彩炎、毛様体炎、虹彩毛様体炎、肉芽腫ブドウ膜炎、非肉芽腫ブドウ膜炎、水晶体抗原性のブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、脈絡膜毛様体炎、および、脈絡網膜炎からなる群より選択される員であるブドウ膜炎；

—乾癬；

—いかなる型、病因または病原をも有する多発性硬化症；または、原発進行性多発性硬化症、および、再発性弛張多発性硬化症からなる群より選択される員である多

発硬化症；

—いかなる型、病因または病原をも有する自己免疫／炎症性疾患；または、自己免疫血液病、溶血性貧血、無形成貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、ヴェーゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、活動性慢性肝炎、重症筋無力症、ステイーヴェンズージョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、内分泌性眼障害、グレーブズ病、サルコイドーシス、肺胞炎、慢性過敏性肺炎、原発性胆汁性肝硬変、若年型糖尿病または真性糖尿病タイプⅠ、前部ブドウ膜炎、肉芽腫性または後部ブドウ膜炎、乾性角結膜炎、流行性角結膜炎、広汎性間隙肺線維症または間隙性肺線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、乾癬性関節炎、ネフローゼ症候群を伴うかまたは伴わない糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、特発性ネフローゼ症候群、微小変化ネフロパシー、炎症性／過増殖性皮膚病、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、家族性良性天疱瘡、紅斑性天疱瘡、落葉状天疱瘡、および、尋常性天疱瘡からなる群より選択される員である自己免疫／炎症性疾患；

—器官移植手術に伴う異質遺伝子型の移植拒絶反応の予防；

—いかなる型、病因または病原をも有する炎症性腸疾患（IBO）；または、潰瘍性大腸炎（UC）、膠原性大腸炎、結腸炎ポリープ症、経壁大腸炎、および、クローン病（CD）からなる群より選択される員である炎症性腸疾患；

—いかなる型、病因または病原をも有する敗血症性ショック；または、腎不全、急性腎不全、悪質液、マラリア性悪質液、下垂体悪質液、尿毒性悪質液、心臓悪質液、副腎悪質液またはアジソン病、癌性悪質液、および、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）による感染に起因する悪質液からなる群より選択される員である敗血症性ショック；

—肝損傷；

—肺高血圧症；および、低酸素症誘発肺高血圧症；

—骨喪失症；原発性骨粗しょう症；および、続発性骨粗しょう症；

—いかなる型、病因または病原をも有する中枢神経系障害；または、うつ病、パーキンソン病、学習および記憶障害、晩期ジスキネジー、薬物依存症、動脈硬化性痴呆、および、ハンティングトン舞踏病、ウィルソン病、麻痺痙攣および視床萎縮に随伴する痴呆からなる群より選択される員である中枢神経系障害；

—感染；特に、HIV-1、HIV-2およびHIV-3；サイトメガロウイルス（CMV）；インフルエンザ；アデノウイルス；ならびに、带状疱疹および単純疱疹を含め疱疹ウイルスからなる群より選択される員であるウイルスを含む、複製またはその他の生命活動に悪影

響を与えるように、宿主でTNF- α の生産を増大させるウイルスまたは宿主でTNF- α の調節上昇に反応するウイルスによる感染；

ーポリミキシン類、ポリマイシンB；イミダゾール類、例えば、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾールおよびケトコナゾール；トリアゾール類、例えば、フルコナゾールおよびアイトラナゾール；および、アンホテリシン類、例えば、アンホテリシンBおよびリボゾームアンホテリシンBを含むがそれらに限定されるのではない全身性酵母および真菌の処置のために選択される他の薬剤と同時に投与される時特に、宿主でTNF- α による調節上昇に反応するかまたはTNF- α 生成を引出す酵母および真菌感染；

ー虚血-再灌流損傷；自己免疫性糖尿病；レチナール自己免疫；慢性リンパ性白血病；HIV感染；エリテマトーデス；腎臓および尿管疾患；尿生殖器および胃腸病；および、前立腺疾患；からなる病気、疾患および状態の群より選択される1つまたは複数の員を治療または予防するのに有用な上記した式(1.0.0)で表される化合物を含むPDE4アイソザイム阻害剤に係る。

【0189】特に、式(1.0.0)で表される化合物は、(1) 関節炎；慢性関節リウマチ；リウマチ様脊椎炎；変形性関節症；炎症性腸疾患；潰瘍性大腸炎；慢性糸球体腎炎；皮膚炎；および、クローン病を含む炎症性疾患および状態；(2) ぜん息；急性呼吸窮迫症候群；慢性肺炎症性疾患；気管支炎；慢性閉塞性気道疾患；および、珪肺症を含む呼吸疾患または状態；(3) 敗血症；敗血症性ショック；内毒素ショック；グラム陰性ショック；毒性ショック症候群；細菌、ウイルスまたは真菌感染、および、インフルエンザによる熱および筋肉痛を含む感染性の疾患および状態；(4) 自己免疫糖尿病；全身性エリテマトーデス；移植片対宿主反応；異型移植拒絶反応；多発性硬化症；乾癬；および、アレルギー性鼻炎を含む免疫疾患および状態；および、(5) 骨吸収疾患；再灌流損傷；感染または悪性疾患に続発する悪液質；ヒト後天性免疫不全症候群(AIDS)に続発する悪液質ヒト免疫不全性ウイルス(HIV)感染またはAIDS関連複合体；ケロイド形成；癭痕組織形成；タイプ1真性糖尿病；および、白血病を含むその他の疾患および状態；の処置に有用である。

【0190】本発明は、以下の：(a) ジロイトン；ABT-761；フェンロイトン；テポキサリン；アボット-79175；アボット-85761；式(5.2.8)で表されるN-(5-置換された)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド類；式(5.2.10)で表される2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールヒドラーゼン類；式(5.2.11)で表されるゼネカZD-2138；式(5.2.12)で表されるSB-210661およびそれが属する類；L-739,010が属するピリジニル置換された2-シアノナフタレン化合

物；L-746,530が属する2-シアノキノリン化合物；MK-591、MK-886およびBAYx1005が属するインドールおよびキノリン化合物；からなる群より選択される、ロイコトリエン合成阻害剤、5-リボキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤および5-リボキシゲナーゼ活性化蛋白質(FLAP)アンタゴニスト；(b) L-651,392が属するフェノチアジン-3-オン化合物；CGS-25019cが属するアミジノ化合物；オンタゾーラストが属するベンズオキサールアミン類；BIIL284/260が属するベンゼンカルボキシイミドアミド類；ザファールカスト化合物、アブルーカスト化合物、モンテルカスト化合物、プラフルカスト化合物、パルーカスト(MK-679)化合物、RG-12525化合物、Ro-245913化合物、イラルカスト(CGP-45715A)化合物およびBAYx7195化合物が属する化合物の類；からなる群より選択されるロイコトリエンLTB₄、LTC₄、LTD₄およびLTE₄に対する受容体アンタゴニスト；(c) PDE4阻害剤；(d) 5-リボキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤；または、5-リボキシゲナーゼ活性化蛋白質(FLAP)アンタゴニスト；(e) 5-リボキシゲナーゼ(5-LO)と血小板活性化因子(PAF)のアンタゴニストとの二重阻害剤；(f) LTB₄、LTC₄、LTD₄およびLTE₄のアンタゴニストを含め、ロイコトリエンアンタゴニスト(LTRAs)；(g) セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチンおよびクロルフェニラミンを含め、抗ヒスタミンH₁受容体アンタゴニストを含め、抗ヒストミン受容体アンタゴニスト；(h) 胃内保護H₂受容体アンタゴニスト；(i) プロピルヘキサセドリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、ソイドエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩およびエチルノルエピネフリン塩酸塩を含め、うっ血除去使用のために経口または局所投与される、 α_1 -および α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮剤交換神経様作用剤；(j) 5-リボキシゲナーゼ(5-LO)の阻害剤と組合された α_1 -および α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト；(k) イプラトロピウムブロマイド；チオトロピウムブロマイド；オキシトロピウムブロマイド；ピレンゼピン；および、テレンゼピンを含め抗コリン作働剤；(l) メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、ターブタリン、オルシプレナリン、ビトルテロール、メシレートおよびビルブテロールを含め β_1 - β_4 -アドレナリン受容体アゴニスト；(m) テオフィリンおよびアミノフィリンを含めメチルキサンチン類；(n) ナトリウムクロモグリケート；(o) ムスカ

リン様受容体 (M1、M2およびM3) アンタゴニスト; (p) COX-1阻害剤 (NSAIDs); ロフェコキシブを含めCOX-2選択性阻害剤阻害剤; および、酸化窒素NSAIDs; (q) インスリン様成長因子タイプI (IGF-1) 模倣剤; (r) シクレソニド; (s) プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ベクロメタゾンジプロピオネート、ブデソニド、フルチカゾンプロピオネートおよびモメタゾンフロートを含め、全身性副作用の少ない、吸入されるグルココルチコイド類; (t) トリアターゼ阻害剤; (u) 血小板活性化因子 (PAF) アンタゴニスト; (v) 内因性炎症に対して活性なモノクローナル抗体; (w) IPL576; (x) エタネルセプト、インフリキシマブおよびD2E7を含め抗-腫瘍壊死因子 (TNF α) 剤; (y) レフルノマイドを含めDMARDs; (z) TCRペプチド類; (aa) インターロイキン転化酵素 (ICE) 阻害剤; (bb) IMPDH阻害剤; (cc) VLA-4アンタゴニストに関連する結合分子阻害剤; (dd) カテプシン類; (ee) MAPキナーゼ阻害剤; (ff) グルコース-6ホスフェートデヒドロゲナーゼ阻害剤; (gg) キニン-B₁-およびB₂-受容体アンタゴニスト; (hh) 種々の親水性基と組合わさったオーロチオ基形の金; (ii) 免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、アザチオプリンおよびメソトレキセート; (jj) 抗-痛風剤、例えば、コルヒチン; (kk) キサンチンオキシダーゼ阻害剤、例えば、オーロプリノール; (ll) 尿酸排泄剤、例えば、プロベンシド、スルフィンピラゾンおよびベンズブ

ロマロン; (mm) 抗新生物剤、特に、ビンブラスチンおよびビンクリスチンのようなビンカアルカイドを含め抗有糸分裂剤; (nn) 成長ホルモン分泌促進剤; (oo) マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の阻害剤、すなわち、ストロメリシン類、コラゲナーゼ類、ゼラチナーゼ類、アグレカナーゼ、コラゲナーゼ-1 (MMP-1)、コラゲナーゼ-2 (MMP-8)、コラゲナーゼ-3 (MMP-13)、ストロメリシン-1 (MMP-3)、ストロメリシン-2 (MMP-10) およびストロメリシン-3 (MMP-11); (pp) 形質変換成長因子 (TGF β); (qq) 血小板誘導成長因子 (PDGF); (rr) 線維芽細胞成長因子、例えば、基礎線維芽細胞成長因子 (bFGF); (ss) 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF); (tt) カプサイシンクリーム; (uu) NKP-608C; SB-233412 (タルネタント) およびD-4418からなる群より選択されるタキキニンNK₁およびNK₃受容体アンタゴニスト; および、(vv) UT-77およびZD-0892からなる群より選択されるエラスターゼ阻害剤; からなる群より選択される1つ以上の員と一緒に式 (1.0.0) で表される化合物との組合せになおさらに係る。

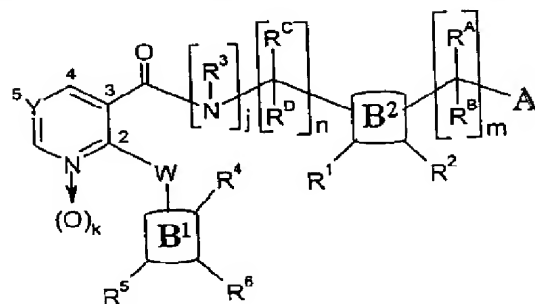
【0191】

【発明の実施の形態】 5.0 化合物

本発明は、以下のように式 (1.0.0) により表すことのできる新規化合物に係る:

【0192】

【化86】



(1.0.0)

【0193】本発明の化合物の最も広い範囲は、発明の概要に関する4.0章の下に上記限定されている。前記化合物のさらなる説明は、式 (1.0.0) で表される化合物を特徴付け、例を示す、種々の型および実施態様の群ならびに特異な実施態様に関して以降に提供する。前記化合物の好ましい実施態様およびさらに好ましい実施態様もまた記載するが、このような好ましさの詳述は、本発明の範囲を前記化合物に限定することを意図するものではない。

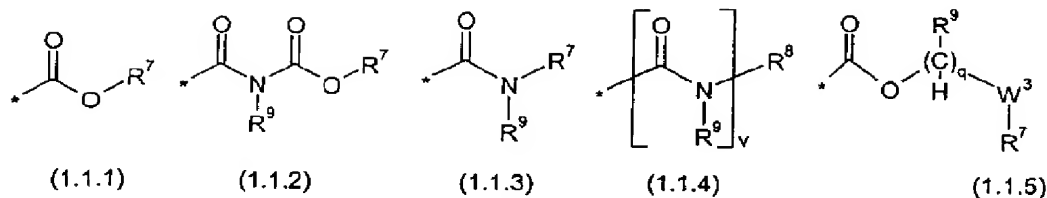
【0194】式 (1.0.0) で表される化合物について

ての実施態様の1つの有意な構成部分は、末端部分Aであり、その1つの意味は、リンの酸および硫黄の酸側鎖およびその誘導体の群から選択される員を意味し、例えば、そのリン酸、ホスフィン酸、ホスホン酸、ホスホルアミド、硫酸、スルホン酸およびスルホンアミド形である。Aのこれらの意味は、上記詳述した。

【0195】上記詳述した末端部分Aの他の意味は、部分式 (1.1.1) - (1.1.5):

【0196】

【化87】



【0197】〔式中、“★”は、各部分式(1.1.1)～(1.1.5)の式(1.0.0)の残る部分に対する結合点を示す。〕からなる群より独立に選択される員の意味である。

【0198】上記列挙した部分式の置換基 R^7 、 R^8 および R^9 ；および、重置換基、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、上記定義され、本発明の化合物の意図する範囲の明らかな記述を与える。前記範囲内の具体的な実施態様は、置換基 R^7 、 R^8 および R^9 の具体的な意味；および、式(1.0.0)の一部を形成する他の置換基の具体的な意味を含む。前記置換基としては、さらに以下のパラグラフ(i)～(vi)に記載するものが挙げられるが、しかし、これらに限定されるものではない。

【0199】当業者が以降に記載する本発明の範囲および説明の限界を考えるのを助けるために、本明細書で使用するある種の用語および表現をすぐ下のパラグラフで定義する。

【0200】本明細書で使用する表現“ $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ アルキル”、“ $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル”および“ $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル”は、これら脂肪族基の分岐鎖および直鎖配置を包含することを意図する。かくして、上記引用符で囲んだ表現は、直鎖基、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、 n -ペンチルおよび n -ヘキシル以外に、分岐鎖、*iso*-プロピル、*iso*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*iso*-ペンタン(2-メチルブタン)、2-メチルペンタン、3-メチルペンタン、1-エチルプロパンおよび1-ブチルブタンを包含する。上記引用符で囲んだ表現の意味は、また、それらが置換されているか否かの前記表現に適用することを意図する。かくして、表現“フッ素化された $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ アルキル”は、 n -プロピルおよび iso -プロピル脂肪族基の種々のフッ素化された種を包含することを意図する。

【0201】(i) 本発明の実施態様としては、 B^1 および B^2 が独立にフェニルまたはピリジルであり； m が1であり； $\diamond\diamond n$ が1であり； $\diamond\diamond A$ が部分式(1.1.1)〔ここで、 R^7 は、 $-\text{H}$ もしくは $-\text{CH}_3$ 、0-1個の R^{10} 〔ここで、 R^{10} は、0-2個の $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ または $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 〔ここで、 R^{16} および R^{17} は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ である。〕により独立に置換されたフェニルまたはピリジルであるか；または、 R^{10} は $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 〔ここで、 R^{16} および R^{17} は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ である。〕であり； $\diamond\diamond\text{R}^9$ は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であり； $\diamond\diamond\text{W}$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\diamond\diamond\text{Y}$ は、 $=\text{C}(\text{R}^{1a})-$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^{1a}$ は、 $-\text{H}$ または $-\text{F}$ であり；または、 $\diamond\diamond\text{R}^a$ および R^b は、独立に $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であるか；または、 R^a および R^b は一緒に合わさって、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルスピロ部分を形成し； $\diamond\diamond\text{R}^c$ および R^d の一方は、 $-\text{H}$ であり、かつ、他方は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^1$ および R^2 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ または $-\text{OCCH}_3$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^3$ は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であり；および、 $\diamond\diamond\text{R}^4$ 、 R^5 および R^6 は、 $-\text{H}$ （ただし、 R^5 および R^6 は、同時に、両方とも $-\text{H}$ ではない。）、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 、または、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 〔ここで、 R^3 は $-\text{CH}_3$ である。〕であるか；または、 R^5 および R^6 は、一緒に合わさって、部分式(1.3.1)、(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.11)、(1.3.12)または(1.3.15)の部分形成する。〕を有する部分である式(1.0.0)で表される化合物の実施態様が挙げられる。

【0202】(ii) すぐ上記のパラグラフに記載した型の好ましい実施態様は、 R^7 が $-\text{H}$ であり； R^9 が $-\text{H}$ であり； R^a および R^b が両方とも $-\text{CH}_3$ であるか；または、一緒になってシクロプロピルスピロ部分であり； R^c および R^d が両方とも $-\text{H}$ であり； R^3 が $-\text{H}$ であり； R^4 が $-\text{H}$ であり； R^5 が $-\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ または NO_2 であり； R^6 が $-\text{H}$ （ただし、 R^5 および R^6 は、同時に、両方とも $-\text{H}$ ではない。）；または、 $-\text{F}$ であるか、または、 R^5 および R^6 が一緒に合わさって、部分式(1.3.1)または部分式(1.3.11)〔ここで、 R^{23} および R^{24} は、両方とも不在である。〕で表される部分を形成する化合物である。

【0203】(iii) 本発明のさらなる実施態様としては、 B^1 および B^2 が独立にフェニルまたはピリジルであり； m が1であり； $\diamond\diamond n$ が1であり； $\diamond\diamond A$ が部分式(1.1.3)〔ここで、 R^7 は、 $-\text{H}$ もしくは $-\text{CH}_3$ ；または、0-1個の R^{10} 〔ここで、 R^{10} は、0-2個の $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ または $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 〔ここで、 R^{16} および R^{17} は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ である。〕により置換されたピリジルまたはフェニルであるか；または、 R^{10} は $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 〔ここで、 R^{16} および R^{17} は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ である。〕であり； $\diamond\diamond\text{R}^9$ は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であり； $\diamond\diamond\text{W}$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\diamond\diamond\text{Y}$ は、 $=\text{C}(\text{R}^{1a})-$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^{1a}$ は、 $-\text{H}$ または $-\text{F}$ であり；または、 $\diamond\diamond\text{R}^a$ および R^b は、独立に $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であるか；または、 R^a および R^b は一緒に合わさって、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルスピロ部分を形成し； $\diamond\diamond\text{R}^c$ および R^d の一方は、 $-\text{H}$ であり、かつ、他方は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^1$ および R^2 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ または $-\text{OCCH}_3$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^3$ は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であり；および、 $\diamond\diamond\text{R}^4$ 、 R^5 および R^6 は、 $-\text{H}$ （ただし、 R^5 および R^6 は、同時に、両方とも $-\text{H}$ ではない。）、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 、または、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 〔ここで、 R^3 は $-\text{CH}_3$ である。〕であるか；または、 R^5 および R^6 は、一緒に合わさって、部分式(1.3.1)、(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.11)、(1.3.12)または(1.3.15)の部分形成する。〕を有する部分である式(1.0.0)で表される化合物の実施態様が挙げられる。

【0204】(iv) すぐ上記のパラグラフに記載した型の好ましい実施態様は、 R^7 が $-\text{H}$ であり； R^9 が $-\text{H}$ であり； R^a および R^b が両方とも $-\text{CH}_3$ であるか；または、一緒になってシクロプロピルスピロ部分であり； R^c および R^d が両方とも $-\text{H}$ であり； R^3 が $-\text{H}$ であり； R^4 が $-\text{H}$ であり； R^5 が $-\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ または NO_2 であり； R^6 が $-\text{H}$ （ただし、 R^5 および R^6 は、同時に、両方とも $-\text{H}$ ではない。）；または、 $-\text{F}$ であるか、または、 R^5 および R^6 が一緒に合わさって、部分式(1.3.1)または部分式(1.3.11)〔ここで、 R^{23} および R^{24} は、両方とも不在である。〕で表される部分を形成する化合物である。

¹⁶、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ (ここで、 R^{16} および R^{17} は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ である。)であり； $\diamond\diamond\text{R}^9$ は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であり； $\diamond\diamond\text{W}$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\diamond\diamond\text{Y}$ は、 $=\text{C}(\text{R}^1_a)-$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^1_a$ は、 $-\text{H}$ または $-\text{F}$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^A$ および R^B は、独立に $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であるか；または、 R^A および R^B は一緒に合わさって、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルースピロ部分を形成し； $\diamond\diamond\text{R}^C$ および R^D の一方は、 $-\text{H}$ であり、かつ、他方は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^1$ および R^2 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ または $-\text{OCH}_3$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^3$ は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であり；および、 $\diamond\diamond\text{R}^4$ 、 R^5 および R^6 は、 $-\text{H}$ (ただし、 R^5 および R^6 は、同時に、両方とも $-\text{H}$ ではない。)、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ ； $-\text{NO}_2$ 、または、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ (ここで、 R^3 は $-\text{CH}_3$ である。)であるか；または、 R^5 および R^6 は、一緒に合わさって、部分式(1. 3.

1)、(1. 3. 2)、(1. 3. 3)、(1. 3. 11)、(1. 3. 12)または(1. 3. 15)(ここで、部分式(1. 3. 11)、(1. 3. 12)および(1. 3. 13)について、 R^{23} および R^{24} は、両方とも不在である。)の部分形成する。)を有する部分である式(1. 0. 0)で表される化合物が挙げられる。

【0204】(iv) すぐ上記のパラグラフに記載した型の好ましい実施態様は、 R^7 が $-\text{H}$ であり； R^9 が $-\text{H}$ であり； R^A および R^B が一緒になってシクロプロピルースピロ部分またはシクロブチルースピロ部分を形成し； R^C および R^D が両方とも $-\text{H}$ であり； R^3 が $-\text{H}$ であり； R^4 および R^5 が両方とも $-\text{H}$ であり； R^6 が $-\text{F}$ であるか、または、 R^5 および R^6 が一緒に合わさって、部分式(1. 3. 1)または部分式(1. 3. 11)で表される部分を形成する化合物である。

【0205】(v) 本発明のなおさらなる実施態様は、 B^1 および B^2 が独立にフェニルまたはピリジルであり； m が1であり； $\diamond\diamond n$ が1であり； $\diamond\diamond\text{A}$ が式(1. 1. 4)(ここで、 v は、0または1であり、 R^8 は、テトラゾール-5-イル；1, 2, 4-トリアゾール-3-イル；1, 2, 4-トリアゾール-3-オン-5-イル；1, 2, 3-トリアゾール-5-イル；イミダゾール-2-イル；イミダゾール-4-イル；イミダゾリジン-2-オン-4-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-オン-5-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-オン-5-イル；1, 3, 4-オキサジアゾリル；1, 3, 4-オキ

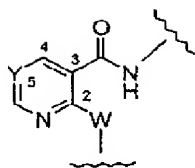
サジアゾール-2-オン-5-イル；オキサゾリル；イソオキサゾリル；ピロリル；ピラゾリル；スクシンイミジル；グルタリミジル；ピロリドニル；2-ピペリドニル；2-ピリドニル；4-ピリドニル；ピリダジン-3-オン-イル；チアゾリル；パラチアジニル；ピリジル；ピリミジニル；ピラジニル；または、ピリダジニルであり、これらは、全て、0または1個の R^{14} (ここで、 R^{14} は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ アルキル、フェニルまたはピリジルであり、それらの各々は、0ないし2個の $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ (ここで、 R^{16} および R^{17} は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ である。)であるか；または、 R^{14} は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、もしくは、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ (ここで、 R^{16} および R^{17} は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ である。)であり； $\diamond\diamond\text{R}^9$ は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であり； $\diamond\diamond\text{W}$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\diamond\diamond\text{Y}$ は、 $=\text{C}(\text{R}^1_a)-$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^1_a$ は、 $-\text{H}$ または $-\text{F}$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^A$ および R^B は、独立に、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であるか；または、 R^A および R^B は一緒に合わさって、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルースピロ部分を形成し； $\diamond\diamond\text{R}^C$ および R^D の1つは、 $-\text{H}$ であり、かつ、他方は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^1$ および R^2 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ または $-\text{OCH}_3$ であり； $\diamond\diamond\text{R}^3$ は、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ であり；および、 $\diamond\diamond\text{R}^4$ 、 R^5 および R^6 は、 $-\text{H}$ (ただし、 R^5 および R^6 は、同時に、両方とも $-\text{H}$ ではない。)、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ ； $-\text{NO}_2$ 、または、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ (ここで、 R^3 は $-\text{CH}_3$ である。)であるか；または、 R^5 および R^6 は、一緒に合わさって、部分式(1. 3. 1)、(1. 3. 2)、(1. 3. 3)、(1. 3. 11)、(1. 3. 12)または(1. 3. 15)の部分形成する。)部分である。)式(1. 0. 0)で表される化合物を含む。

【0206】(vi) すぐ上のパラグラフに記載した型の好ましい実施態様は、 v が0であり、 R^8 がテトラゾール-5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-5-イルまたはピリジルであり； R^C および R^D が両方とも $-\text{H}$ であり； R^3 が $-\text{H}$ であり； R^4 および R^5 が両方とも $-\text{H}$ であり； R^6 が $-\text{F}$ であるか；または、 R^5 および R^6 が一緒に合わさって、部分式(1. 3. 1)または(1. 3. 11)の部分形成する化合物である。

【0207】式(1. 0. 0)で表される化合物の心核部分は、ニコチン酸から誘導される式(1. 0. 1)：

【0208】

【化88】



(1.0.1)

【0209】で表されるニコチンアミド部分である。心核のこの部分は、Y部分を $=C(R^1_a)$ —または $-[N \rightarrow (O)_k]$ —〔ここで、kは、0または1であり、記号 $\rightarrow(O)$ は、kが1である時に、そのN-オキシド形の窒素ヘテロ原子を示す。〕と定義することにより生成される。ただし、 R^8 を定義するN-含有ヘテロ環において、前記ヘテロ環部分を含む所望により1つ以上のN-ヘテロ原子が前記N-ヘテロ原子のN-オキシド形であってもよいことに触れておく。したがって、正しく記載したN-オキシドに係る考察は、また、 R^8 を定義するN-オキシド含有部分にも適用される。

【0210】Yが $-[N \rightarrow (O)_k]$ —の意味を有する場合、本発明の化合物は、ピリミジン類である。式(1.0.0)で表される化合物のピリミジン基は、本発明の範囲の有意な部分である。それにもかかわらず、式(1.0.0)で表される化合物は、 $=C(R^1_a)$ —〔ここで、置換基 R^1_a は、式(1.0.0)で表される化合物を形成する他の置換基とは独立に選択される。〕と定義されるY部分を有することが好ましい。

【0211】—H以外に、 $=C(R^1_a)$ —部分の R^1_a は、—F；—Cl；—CN；—NO₂；—(C₁—C₄)アルキル；—(C₂—C₄)アルキニル；フッ素化された—(C₁—C₃)アルキル；フッ素化された—(C₁—C₃)アルコキシ；—OR¹⁶および—C(=O)NR^{12a}R^{12b}からなる群より選択される員と定義され；ここ

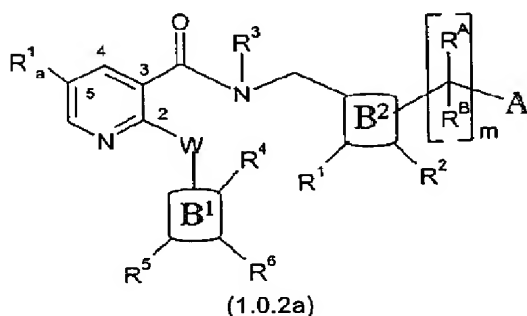
で、 R^{12a} および R^{12b} は、各々、独立に、—H；—CH₃；—CH₂CH₃；—CH₂CH₂CH₃；—CH₂(C(H)₃)₂；—CH₂CH₂CH₂CH₃；—CH(CH₃)CH₂CH₃；—CH₂CH(CH₃)₂；—C(CH₃)₃；シクロプロピル；シクロブチルまたはシクロペンチルである。

【0212】しかし、 $=C(R^1_a)$ —部分の R^1_a 置換基は、—H；—F；—Cl；—CH₃；または、—(C₂—C₄)アルキニルの意味を有することが好ましく；さらに好ましくは、 R^1_a は、—Fまたは—Hである。

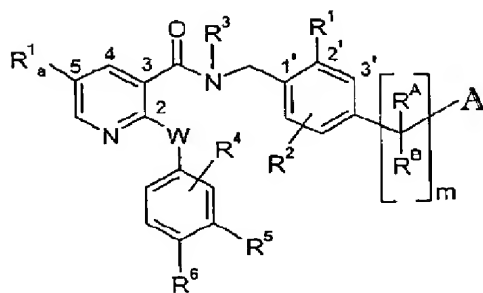
【0213】 R^1_a は、B²部分上の R^1 および R^2 置換基についての定義と共通した数種の置換基定義、特に、—Fを有することに触れておく。Yが $=C(R^1_a)$ —であり；B¹部分とB²部分との両方がフェニルの好ましい意味を有する式(1.0.0)で表される化合物の実施態様において、ニコチンアミド心核の5-位のおよびそのアミド部分に結合したベンジル基の2'-位の置換基は、同一の定義群より選択されるが、独立の基礎に基く。このような置換基が含まれ、jが1であり、kが0であり、nが1であり、R^cおよびR^dの両方ともが—Hであり、Yが $=C(R^1_a)$ —である本発明の実施態様は、以下のような一般式(1.0.2a)および亜属一般式(1.0.2b)：

【0214】

【化89】



(1.0.2a)



(1.0.2b)

【0215】により示すことができる。

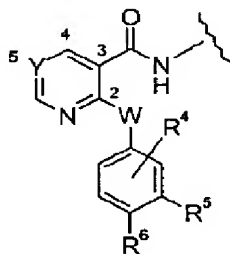
【0216】本発明のこのような実施態様において、5-位(R^1_a)および2'-位(R^1)置換基は、その薬理的および薬物動態学的特性、例えば、効力、基質特異性(選択性)；および、物理-化学的特性に関して式(1.0.0)で表される化合物全体の特性を正しく調節する機能を果たす。この型を有する本発明の化合物の好ましい実施態様においては、 R^1 および R^1_a 置換基の両方ともが、同一の意味を有し、 R^1 および R^1_a 置換基

は、—Hまたは—Fであろう。

【0217】5.1 結合(W)ならびに R^4 —、 R^5 —および R^6 —置換された部分B¹

ニコチンアミド心核は、さらに、式(1.0.1)で表される核のピリジルまたはピリジニル環における2-炭素原子に部分B¹を含む環に対する結合を形成することにより生成される。好ましい実施態様において、部分B¹は、部分R⁶によりパラ置換されるか、部分R⁵によりメタ置換されるか、または、部分R⁴により残る

位置のいずれかを置換されたフェニル環を意味し、部分式(1.0.3)：



(1.0.3)

【0219】〔式中、Wは、 $-O-$ ； $-S(=O)_t-$ （ここで、 t は、0、1または2である。）；または、 $-N(R^3)-$ 〔ここで、 R^3 は、 $-H$ ； $-(C_1-C_3)$ アルキル；フェニル；ベンジル；または、 $-OR^{16}$ である。〕を意味し、好ましくは、 $-H$ または $-CH_3$ である。〕で表される部分を生ずる。

【0220】本発明のその他の実施態様において、Wは、 $-S(O)_t-$ （ t は、0、1または2である。）を意味し；好ましくは、チオエーテル結合を形成する $-S-$ を意味する。チオエーテル結合の硫黄原子が酸化された場合、スルフィニルまたはスルホニル結合が生ずる。なおさらなる実施態様において、Wが $-N(R^3)-$ で表される意味を有する場合、アミノ結合が形成され、アミノ結合は、好ましくは、 $-NH-$ であるであろう。それにもかかわらず、窒素原子は、置換されているもよく、この場合、前記置換基は、 $-CH_3$ であることが好ましい。

【0221】 R^4 、 R^5 および R^6 置換基の意味は、正しく一組の定義より選択されるが、しかし、前記意味は、相互に独立した基礎に基き選択されることが理解されるであろう。 R^5 および R^6 は、また、 $-H$ であってもよいが、ただし、 R^5 および R^6 は、同時に両方とも $-H$ であることはない。したがって、 B^1 部分がフェニル環を意味する場合、フェニル環のパラー（ R^6 ）、メター（ R^5 ）またはオルト（ R^4 ）位は、置換されていてもよいが、または、3つの位置全部が置換されていてもよいが、あるいは、前記位置のいずれかの組合せが置換されていてもよい。しかし、式(1.0.0)で表される化合物において、オルト位よりもむしろパラーおよび／または、メター位が置換されているのが好ましい。

【0222】部分 B^1 がフェニル環の好ましい意味を有する場合、 R^5 および R^6 は、また、一緒になって、さらに以降で詳細に説明する部分式群から選択される員を形成することができる。 R^5 および R^6 のこれらの意味の幾つかは、一緒になって、また、式(1.0.0)で表される化合物の好ましい実施態様を構成する。

【0223】 R^5 および R^6 は、 $-H$ であってもよいが、ただし、両方が同時に $-H$ であることはなく；したがって、置換基は、 R^5 および R^6 により占められる位置の一

【0218】
【化90】

方または両方に必ず存在するであろう。 $-H$ 以外に、 R^5 および R^6 は、とりわけ、 $-F$ ； $-Cl$ ； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-C(=O)R^{16}$ ； $-OR^{16}$ ； $-C(=O)OR^{16}$ または $-NR^{16}R^{17}$ であってもよい。 R^5 が $-H$ であり、かつ、 R^6 が $-F$ である場合、本発明の好ましい実施態様が生ずる。本発明のさらに好ましい実施態様において、 R^5 および R^6 は、また、 $-OR^{16}$ であってもよく、ここで、 R^{16} は、水素； (C_1-C_4) アルキル；または、 (C_3-C_8) シクロアルキルであり；前記アルキルおよびシクロアルキルは、 $-F$ および $-Cl$ からなる群より選択される0-3個の置換基により置換されている。その他の好ましい実施態様は、 R^{16} が、メチル；ジフルオロメチル；エチル；または、シクロペンチルである実施態様である。

【0224】医学研究者であれば、上記した群よりの置換基の選択は、このような置換基が生ずる分子全体の物理-化学的特性に及ぼす効果により影響を受けるであろうことが理解されるであろう。当分野の現状態は、上記概説した置換基の選択に基く非常に大多数の化学的に非常に類似した化合物を迅速かつ容易に合成し、その後、迅速なインビトロ試験法において生ずる分子の相対的な有効性を試験する能力を生じさせる。当分野で現在利用可能な化学合成および試験法の組合せは、迅速に評価しうる多数の置換基組合せになおさらに相当拡張することができる。これら技術の使用を通して広がった情報は、本発明の種々の実施態様として存在する一定の好ましさについて本明細書で理にかなった予告を可能とする。このような好ましい実施態様は、本明細書で詳細に説明する。

【0225】本発明の好ましい実施態様としては、さらに、 R^5 および R^6 の両方ともがともに $-F$ ；であるもの； R^5 が $-H$ であり、かつ、 R^6 が $-F$ であるもの；および、 R^6 が $-H$ であり、かつ、 R^5 が $-F$ ； $-OR^{16}$ 、例えば、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ または $-OCF_3$ ； $-CN$ ； $-COOH$ ； $-COOCH_3$ ； $-CONH_2$ ； $-OCOCH_3$ ；または、 NH_2 であるものが挙げられる。最も好ましい実施態様は、 R^5 が $-H$ であり、かつ、 R^6 が $-F$ であるもの； R^5 が $-CN$ であり、かつ、 R^6 が $-H$ であるもの；および、 R^5 が $-NO_2$ 、

—CN、—OCH₃または—C(=O)CH₃であり、かつ、R⁶が—Hであるものである。

【0226】R⁵およびR⁶は、また、—(C₁—C₄)アルキルおよび—(C₁—C₄)アルコキシを含む置換基から選択することができ、前記アルキルおよびアルコキシは、0—3個の置換基—Fまたは—C1；または、0または1個の置換基(C₁—C₂)アルコキシカルボニル—；(C₁—C₂)アルキルカルボニル—；または、(C₁—C₂)アルキルカルボニルオキシ—で置換されている。

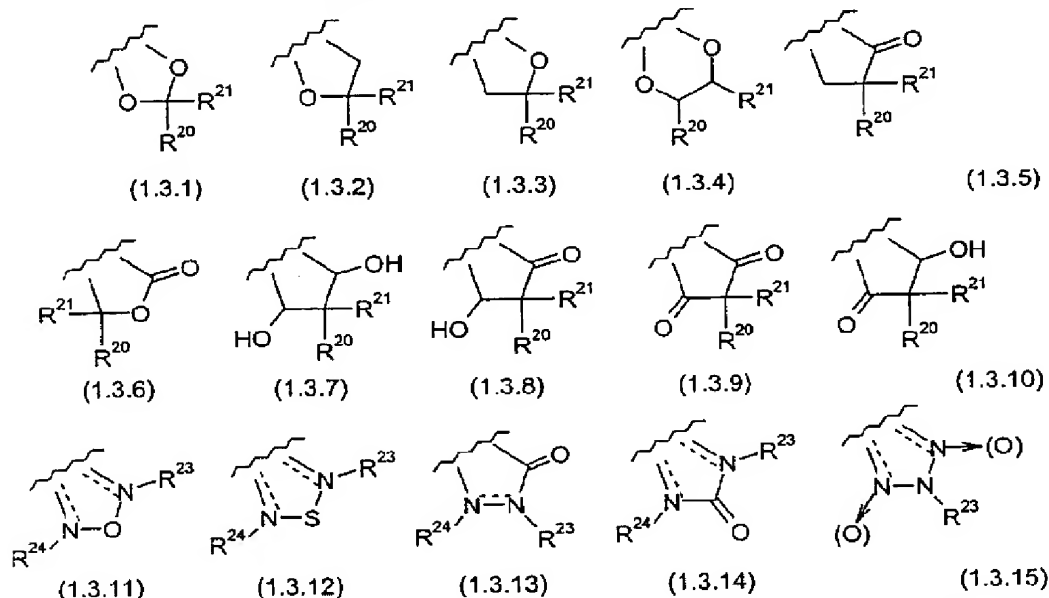
る。

【0227】5. 2. 0 B¹がフェニルであり、かつ、R⁵およびR⁶が一緒になっている

部分B¹がフェニル環の好ましい意味を有する場合、R⁵およびR⁶は、また、一緒になって、部分式(1. 3. 1)ないし(1. 3. 15)：

【0228】

【化91】



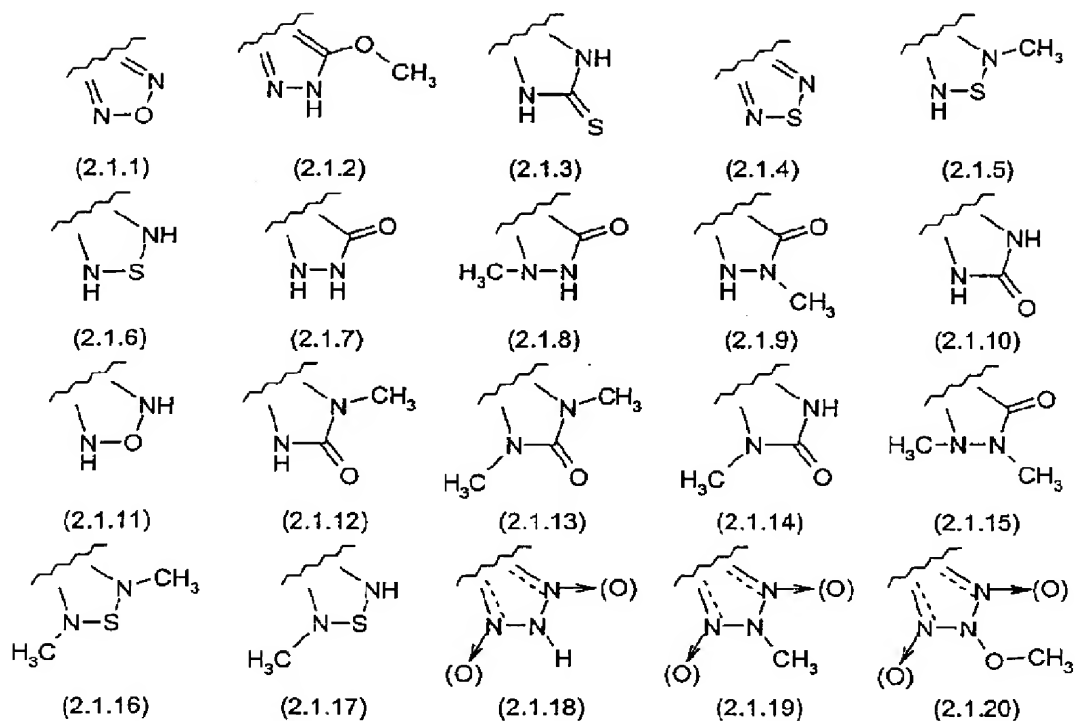
【0229】〔式中、R²⁰およびR²¹は、各々、—H；—F；—C1；—CH₃；—CH₂F；—CHF₂；—CF₃；—OCH₃および—OCF₃からなる群より独立に選択される員であり；R²³およびR²⁴は、各々、独立に、—H；—CH₃；—OCH₃；—CH₂CH₃；—OC₂H₅；—CH₂CH₂CH₃；—CH₂(CH₃)₂；—CH₂CH₂CH₂CH₃；—CH(CH₃)CH₂CH₃；—CH₂CH(CH₃)₂；—C(CH₃)₃であるか；または、存在せず(この場合、点線——は、二重結合を表す。)である。部分式(1. 3. 13)の部分については、その窒素原子構成部分は、—〔N(→O)〕—として表され、かくして、前記窒素原子の所望による窒素酸化物形を含み、相互に独立して選択される。前記窒素酸化物形は、また、—〔N(→O)_j〕—〔ここで、jは、式(1. 0. 0)におけるように、0または1である。〕として表すことができる。

【0230】部分B¹がフェニル環の好ましい意味を有し、R⁵およびR⁶が一緒になって、部分式(1. 3. 1)で表される部分を形成し、R²⁰およびR²¹が両方も水素である場合には、それが結合するフェニル基と一緒に、1, 3-ベンゾジオキソール基が形成される。類似して、部分式(1. 3. 2)の構造は、1, 4-ベンゾジオキサン基を形成する。

【0231】部分B¹がフェニル環の好ましい意味を有し、R⁵およびR⁶が一緒になって、部分式(1. 3. 9) — (1. 3. 13)の部分形成し、R²³およびR²⁴が定義された通りに、ベンゾフラン、トリアゾールおよびその他の類縁基、ならびに、とりわけ、以下の部分式：(2. 1. 1) — (2. 1. 20)：

【0232】

【化92】



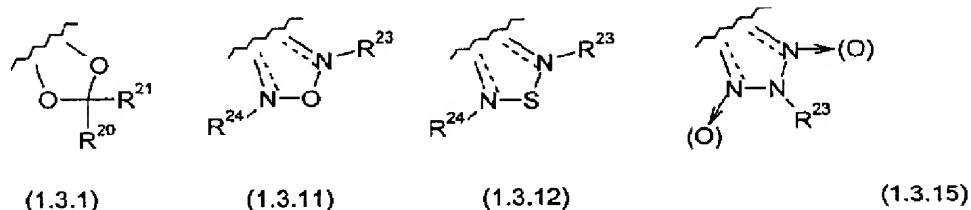
【0233】〔式中、部分式(2.1.8)、(2.1.19)および(2.1.20)における点線——は、対応する窒素原子に酸素原子が結合していない二重結合を表し、前記対応する窒素原子に酸素原子が結合している単結合を表す。〕で表される部分を含むその置換された誘導体が形成される。

【0234】有機分子の製造における当業者であれば、 R^5 および R^6 が一緒になって、互変異性体で存在する上記示した部分式(2.1.2)、(2.1.3)、(2.1.7)、(2.1.8)、(2.1.10)、(2.1.12)および(2.1.14)の部分形成する式(1.0.0)で表される化合物；および、前記部分式(2.1.2)、(2.1.3)、(2.1.7)、(2.1.8)、(2.1.10)、(2.1.

12)および(2.1.14)の各部分は、互変異性体対を有することが理解されるであろう。これら互変異性体は、水素および1つ以上の π 結合のシフトにより相関づけられ、必要とされる時には必ず、当業者であれば、互変異性体が存在するか、または、最も安定であるかを容易に認識することができるかまたは決定することができるであろう。

【0235】本発明の好ましい実施態様は、 R^5 および R^6 が一緒になって、部分式(1.3.1)、(1.3.11)、(1.3.12)および(1.3.15)：

【0236】
【化93】

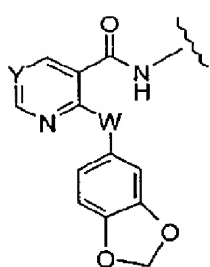


【0237】からなる群より選択される員である部分を形成する R^5 および R^6 の定義から直接生ずる。

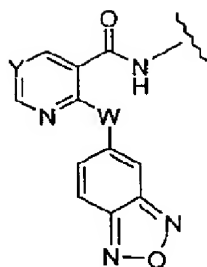
【0238】したがって、部分式(1.0.15)－

(1.0.18)：

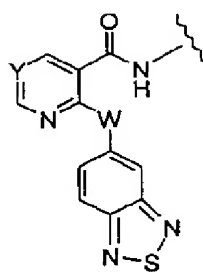
【0239】
【化94】



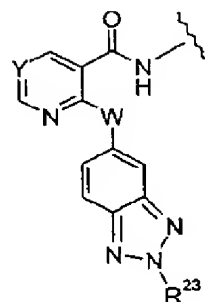
(1.0.15)



(1.0.16)



(1.0.17)



(1.0.18)

【0240】〔式中、 R^{23} は、 $-H$ または $-CH_3$ であり； W は、 $-O-$ ； $-S(=O)_t-$ （ここで、 t は、0、1または2である。）；または、 $-N(R^3)-$ 〔ここで、 R^3 は、本明細書で定義した通りであり、好ましくは、 $-H$ または $-CH_3$ である。〕の意味を有する。〕で表される部分をさらに生ずる。式（1.0.0）で表される好ましい化合物において、 W は、 $-O-$ の意味を有し、それにより、エーテル結合を生じさせて、ベンゾ縮合された2環式ヘテロ環をニコチンアミド心核に結合させる。

【0241】式（1.0.0）で表される化合物の好ましい実施態様において、 R^{23} および R^{24} は、部分式（1.3.11）により示される型の化合物における以外は、存在せず、ここで、 R^{23} および R^{24} の一方のみが存在せずともよい。 R^{23} および R^{24} が両方とも存在せず、したがって、点線——が二重結合を表す場合には、示した生ずるベンゾ縮合2環式ヘテロ環のフェニル部分は、前記フェニル部分において5価の炭素原子を禁ずる結果、前記部分式において示された全ての二重結合を有することができないことが認識されるであろう。

【0242】したがって、 R^{23} および R^{24} が両方とも存在しない場合、生ずる化合物は、上記部分式（1.0.16）および（1.0.17）で示されるような構造を特徴とする。

【0243】式（1.0.0）で表される化合物のその他の実施態様において、部分式（1.3.1）により表されるベンゾ縮合2環式ヘテロ環上の置換基 R^{20} および R^{21} は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ または $-CF_3$ である。好ましくは、 R^{20} および R^{21} は、両方とも $-H$ または $-F$ であり、この場合、生ずる化合物は、上記部分式（1.0.15）で示される構造か、または、その対応するジフルオロアナログ（示さず）を特徴とする。部分（1.3.9）—（1.3.13）の部分により表されるベンゾ縮合2環式ヘテロ環上の置換基 R^{23} および R^{24} は、各々、独立に、 $-H$ ； $-CH_3$ ； $-OCH_3$ であるか；または、存在せずであり、この場合、点線——は、二重結合を表す。当然のことながら、 R^{23} および R^{24} が存在しない場合、前記ベンゾ縮合2環式ヘテロ環のフェニル部分に5価炭素原子は

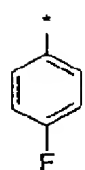
存在しないことが理解されるであろう。生ずるベンゾ縮合2環式ヘテロ環構造は、上記部分式（1.0.15）—（1.0.18）で示される。

【0244】5.2.1 B^1 がフェニル以外である
 B^1 がフェニルの好ましい意味を有する本発明のこれら実施態様以外に、本発明は、また、式（1.0.0）で表される化合物に係ると上記定義され、 B^1 は、3—ないし7—員単環飽和または不飽和炭素環システムであるか、または、7—ないし12—員縮合または不連続多環である部分として上記定義された意味を有し；所望により、その1つの炭素原子は、 N 、 O または S より選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよく、 N が選択される場合には、所望により、その第2の炭素原子は、 N 、 O および S から選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよい。本発明は、さらに、 B^1 が、フェニル；ピロリル；ピロリジニル；フラニル；チエニル；ピリジル；ピリミジニル；ペペリジニル；ペペラジニル；イミダゾリル；イミダゾリジニル；オキサゾリル；イソオキサゾリル；モルホリニル；チアゾリル；インドリル；キノリニル；イソキノリニル；ベンズイミダゾリル；ベンズオキサゾリル；キヌクリジニル；および、アザビシクロ〔3.3.0〕オクタニル；単環式—(C_3-C_7)シクロアルキル部分；シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルからなる群より選択される員である単環式—(C_3-C_7)シクロアルケニル部分；ノルボルナニル、ノルボルネニル、ビシクロ〔2.2.2〕オクタニル、ビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、ビシクロ〔3.3.0〕オクタニル、ビシクロ〔2.2.2〕オクテン—5—イル、ビシクロ〔2.2.2〕オクテン—7—イル、ビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、シクロデカニル、および、アダマンタニルからなる群より選択される員である2環式—(C_7-C_{10})シクロアルキルまたは—(C_7-C_{10})シクロアルケニルを特に含む式（1.0.0）で表される化合物にさらに係る。

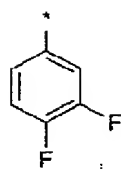
【0245】本発明は、式（1.0.0）で表される前記化合物の左手末端が以下の部分式（1.8.1）—（1.8.72）；

【0246】

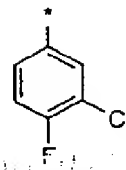
【化95】



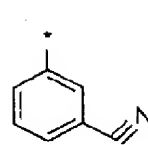
(1.8.1)



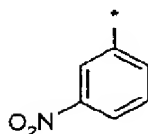
(1.8.2)



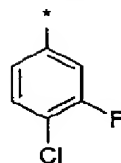
(1.8.3)



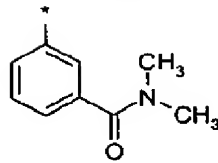
(1.8.4)



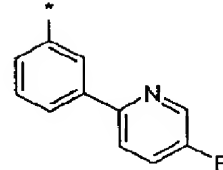
(1.8.5)



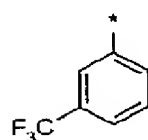
(1.8.6)



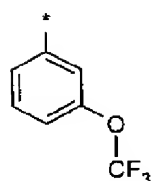
(1.8.7)



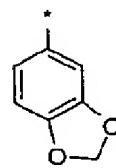
(1.8.8)



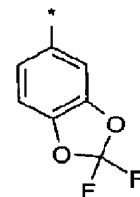
(1.8.9)



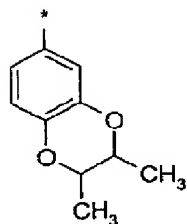
(1.8.10)



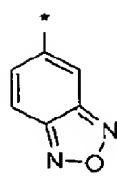
(1.8.11)



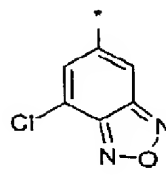
(1.8.12)



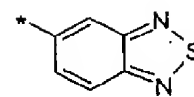
(1.8.13)



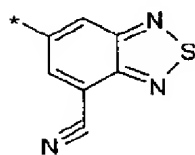
(1.8.14)



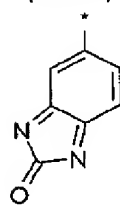
(1.8.15)



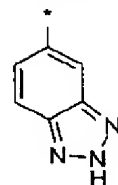
(1.8.16)



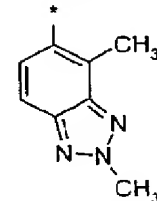
(1.8.17)



(1.8.18)



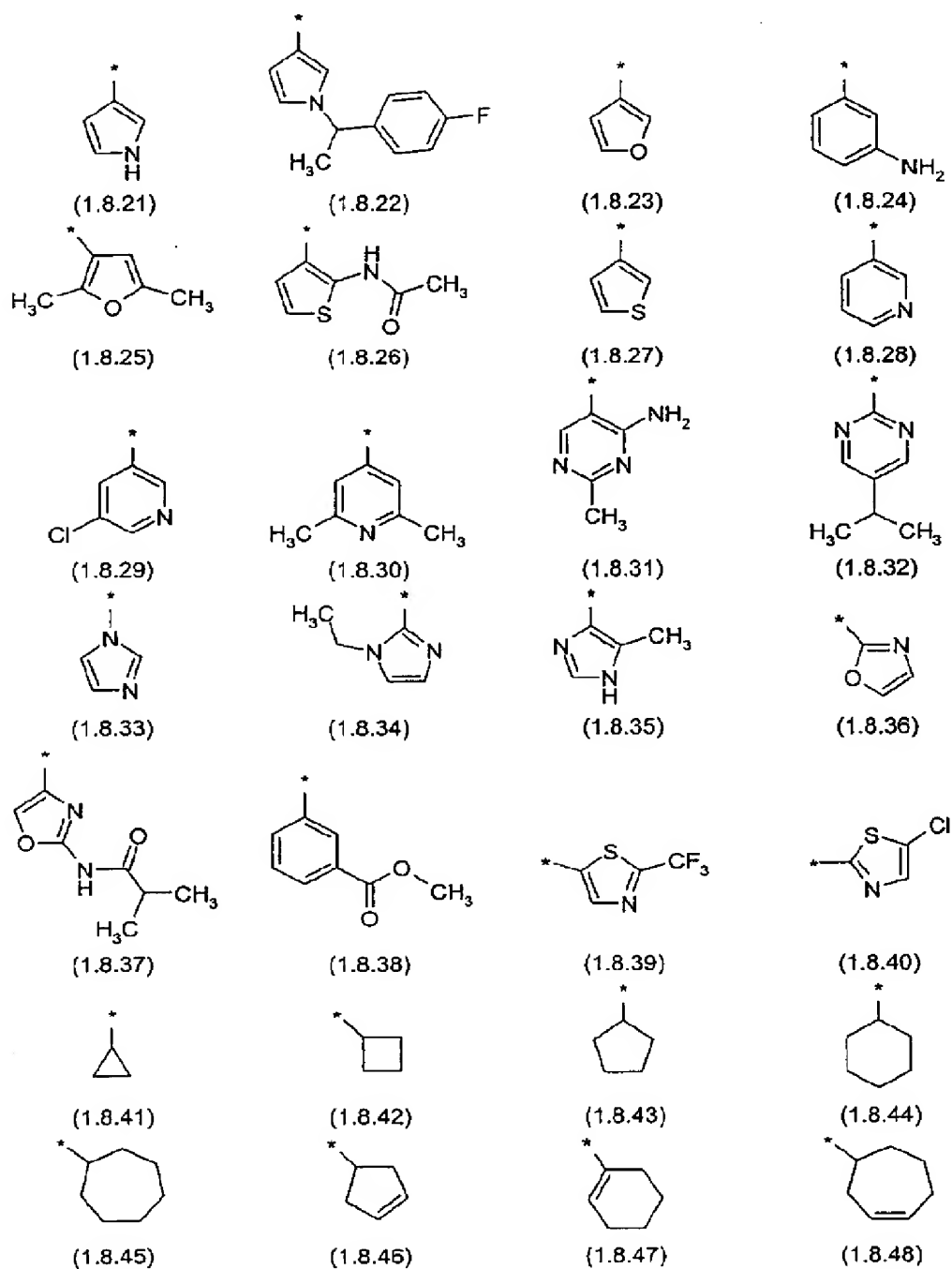
(1.8.19)



(1.8.20)

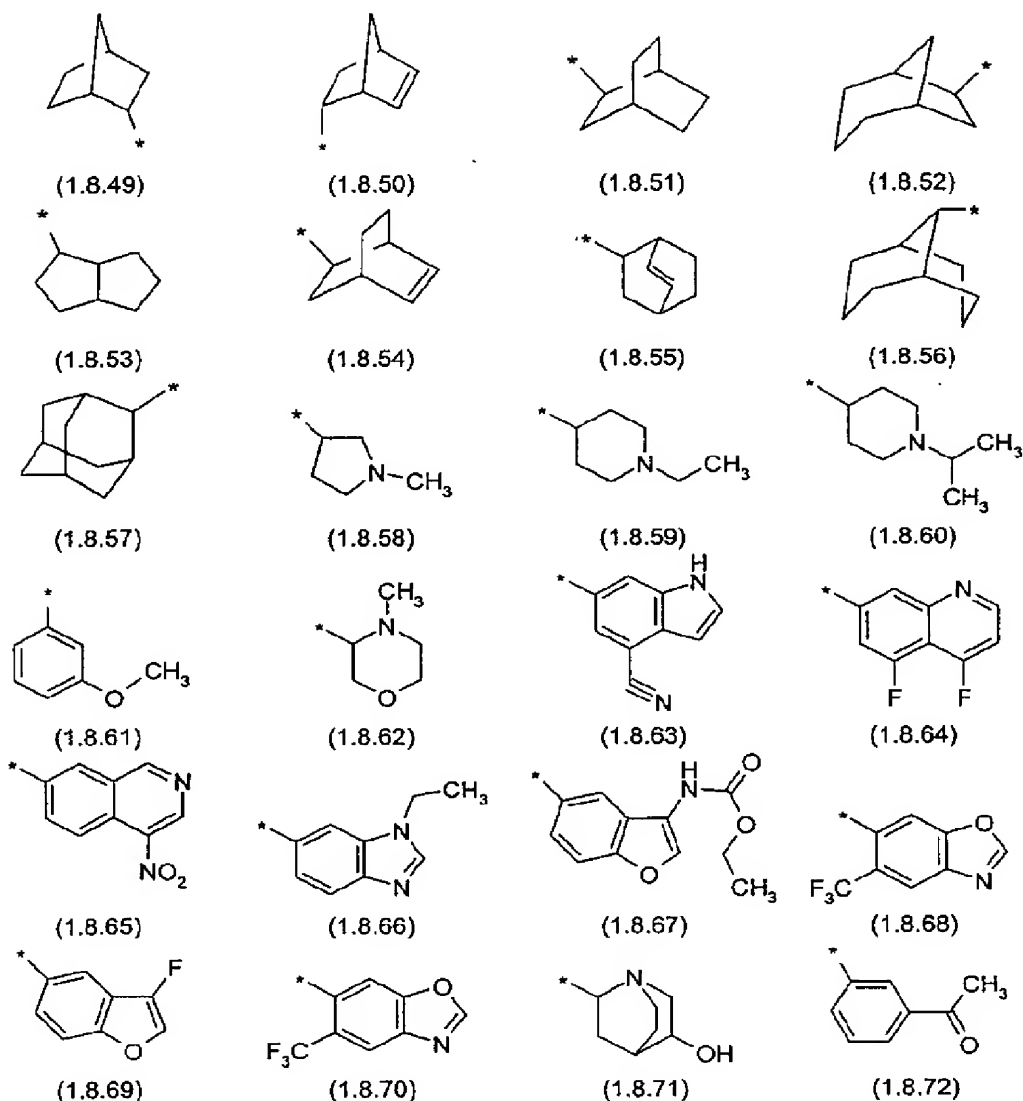
【0247】

【化96】



【0248】

【化97】



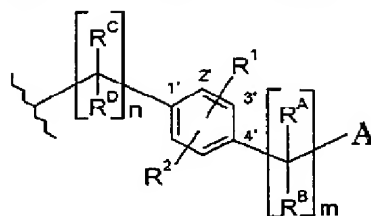
【0249】により表されるように、特に、 B^1 および置換基 R^4 、 R^5 および R^6 が選択される式(1.0.0)で表される化合物に特になおさらに係る。

【0250】置換されたフェニル基に対してエーテル、チオエーテルまたはスルホニル結合を有するニコチンアミド核の特性は、それが式(1.0.0)で表される化合物の左手側を形成することであり、上記考察した。式(1.0.0)で表される化合物の右手側は、 B^2 がフェニルについての好ましい意味を有する好ましい実施態

様において、置換基 R^1 および R^2 により置換されたベンジル基を含む。好ましくは、1つの置換基 R^1 または R^2 のみが存在し、1つの置換基 R^1 または R^2 は、2'-位に存在し、かつ、ベンジル基は、4'-位において、置換基 R^A 、 R^B およびAを含有する部分により置換されている。式(1.0.0)で表される化合物のこの好ましい右手側は、式(1.0.4)により表すことができる：

【0251】

【化98】

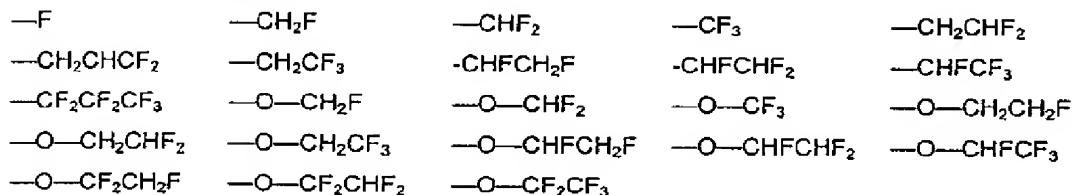


(1.0.4)

【0252】5.3.0 B^2 が R^1 および R^2 により置

換されているフェニルである

R¹およびR²置換基は、各々、-H；-F；(C₁-C₃)アルキル；フッ素化された-および/または塩素化された-(C₁-C₃)アルキル；フッ素化された-および/または塩素化された-(C₁-C₃)アルコキシ；(C₂-C₄)アルキニル；-CN；-NO₂；-OR¹⁶；および-C(=O)NH₂からなる群より独立に選択される員である。R¹および/またはR²が-Hである場合、いずれの位置、特に、式(1.0.0)で表される分子の左手側の残りに結合したフェニル基の2-位に置換基は存在しないであろう。このような実施態様は、置換基、特に、フェニル基の2-位における置換基を有する本発明の化合物ほど好ましくない。かくして、本発明の化合物の幾つかの好ましい実施態様において、R¹およびR²の意味は、-H；-C1；-F；塩素化された-および/またはフッ素化された-(C₁-C₃)アルキル；塩素化された-および/またはフッ素化された-(C₁-C₃)アルコキシ；または、(C₂-C₄)アル



【0255】からなる群より選択される。

【0256】R¹およびR²置換基としてこの型の部分を利用することにより達成される分子全体の選択性は、PDE4アイソザイム基質における対応する親油性域とのその親油性部分の配座整合によるか、または、それは、生ずる分子全体の親油性における変化によるかもしれない。このような選択性が達成される実際の機構がいかなるものであるにせよ、このような実施態様の全てが本発明の範囲内に入るものと考えられる。

【0257】5.3.1 B²がフェニル以外である
本発明は、また、B²が3-ないし7-員単環である飽和または不飽和炭素環システムか、または、7-ないし12-員縮合または不連続多環である部分として上記定義された意味を有し；所望によりその1つの炭素原子がN、OまたはSから選択されるヘテロ原子により置換されていてもよく；Nが選択される場合には、所望によりその第2の炭素原子は、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子により置換されていてもよい式(1.0.0)で表される化合物に係ると定義される。本発明は、さらに、B²が、フェニル；ピロリル；ピロリジニル；フラニル；チエニル；ピリジル；ピリミジニル；ピペリジニル；ピペラジニル；イミダゾリル；イミダゾリジニル；オキサゾリル；イソオキサゾリル；チアゾリル；インドリル；キノリニル；イソキノリニル；ベンズイミダ

キノリルと定義される。

【0253】ハロゲン基は、通常、阻害活性の改善を生ずるので、R¹またはR²置換基により占められる分子の点にハロゲン基を有することが好ましい。R¹またはR²が-C1または-F；塩素化された-および/またはフッ素化された-(C₁-C₃)アルキル；または、塩素化された-および/またはフッ素化された-(C₁-C₃)アルコキシを含む小さな親油性であることは本発明の範囲内に入ると考えられる。かくして、R¹またはR²置換基の意味；および、定義-C1または-F；塩素化された-および/またはフッ素化された-(C₁-C₃)アルキル；または、塩素化された-および/またはフッ素化された-(C₁-C₃)アルコキシを含む式(1.0.0)で表される化合物のいずれかその他の置換基の意味は、以下の：

【0254】

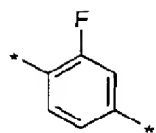
【化99】

ゾリル；ベンズオキサゾリル；モルホリニル；キヌクリジニル；および、アザビシクロ〔3.3.0〕オクタニル；単環式-(C₃-C₇)シクロアルキル部分；シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルからなる群より選択される員である単環式-(C₃-C₇)シクロアルケニル部分；ノルボルナニル、ノルボルネニル、ビシクロ〔2.2.2〕オクタニル、ビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、ビシクロ〔3.3.0〕オクタニル、ビシクロ〔2.2.2〕オクテン-5-イル、ビシクロ〔2.2.2〕オクテン-7-イル、ビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、シクロデカニル、および、アダマンタニルから選択される員である2環式-(C₇-C₁₀)シクロアルキルまたは-(C₇-C₁₀)シクロアルケニル部分を特に含む式(1.0.0)で表される化合物にさらに係る。

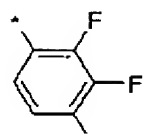
【0258】本発明は、また、さらに、式(1.0.0)で表される前記化合物の右手末端のこの部分が下に記載する以下の部分式(3.0.1)-(3.0.47)により表されるように、特に、B²ならびに置換基R¹およびR²が選択される式(1.0.0)で表される化合物に特に係る。

【0259】

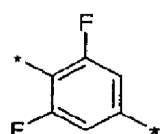
【化100】



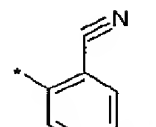
(3.0.1)



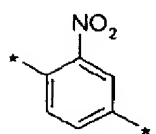
(3.0.2)



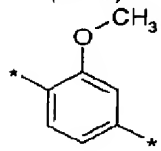
(3.0.3)



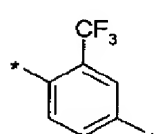
(3.0.4)



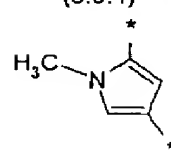
(3.0.5)



(3.0.6)



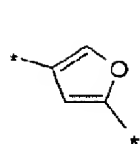
(3.0.7)



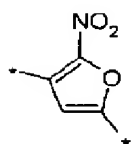
(3.0.8)

【 0 2 6 0 】

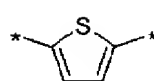
【 化 1 0 1 】



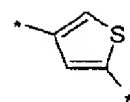
(3.0.9)



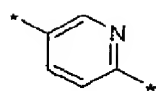
(3.0.10)



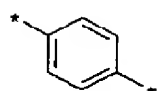
(3.0.11)



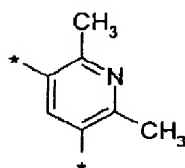
(3.0.12)



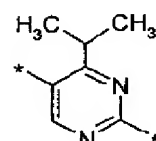
(3.0.13)



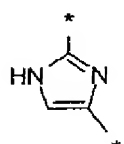
(3.0.14)



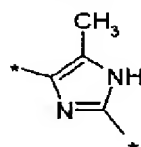
(3.0.15)



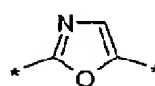
(3.0.16)



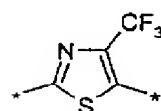
(3.0.17)



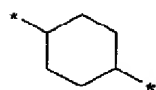
(3.0.18)



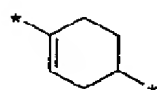
(3.0.19)



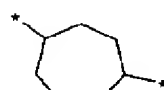
(3.0.20)



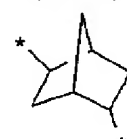
(3.0.21)



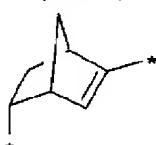
(3.0.22)



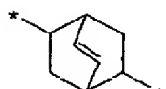
(3.0.23)



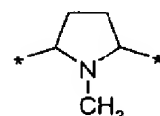
(3.0.24)



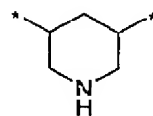
(3.0.25)



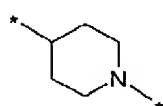
(3.0.26)



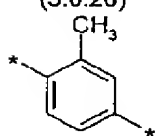
(3.0.27)



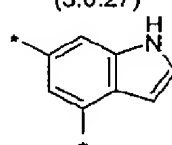
(3.0.28)



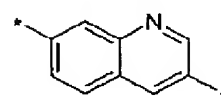
(3.0.29)



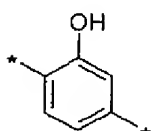
(3.0.30)



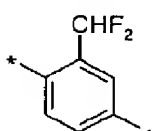
(3.0.31)



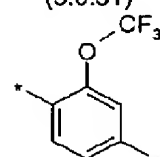
(3.0.32)



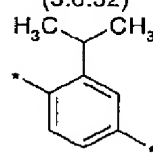
(3.0.33)



(3.0.34)



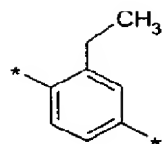
(3.0.35)



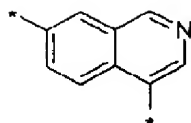
(3.0.36)

【0261】

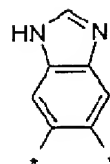
【化102】



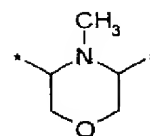
(3.0.37)



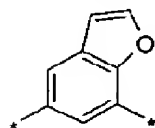
(3.0.38)



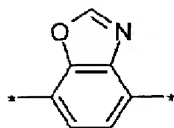
(3.0.39)



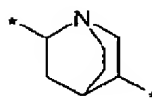
(3.0.40)



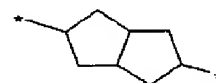
(3.0.41)



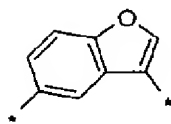
(3.0.42)



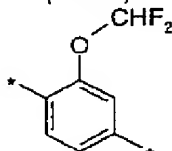
(3.0.43)



(3.0.44)



(3.0.45)

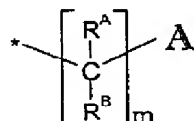


(3.0.46)



(3.0.47)

【0262】5. 4. 0 R^A および R^B 置換基
上記部分式(1. 0. 4)で表される基は、置換基A、 R^A および R^B を含有する部分により4-位において置換



(1.1.7)

【0264】〔式中、mは、0、1または2である。〕
により表すことができる。本発明の化合物のさらに好ましい実施態様において、mは、0または1を意味する。mが1である時、部分- $[R^A-C-R^B]_m$ -が存在し、 R^A および R^B は、好ましくは、各々、-H；および(C_1-C_4)アルキルからなる群より独立に選択される

され、部分式(1. 1. 7)：

【0263】

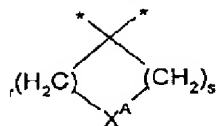
【化103】

員である。

【0265】本発明のその他の好ましい実施態様において、 R^A および R^B は、一緒に合わさるが、mが1である場合にのみ、式(1. 2. 0)：

【0266】

【化104】



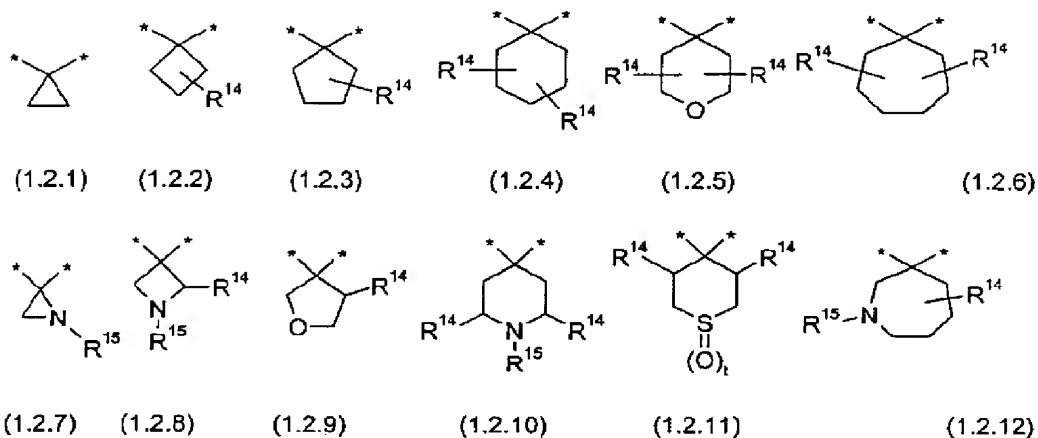
(1.2.0)

【0267】〔式中、rおよびsは、独立に、0ないし4であるが、ただし、r+sの合計は、少なくとも1であるが、5より大ではなく； X^A は、-CH₂-、-CH R^{12} -または-C(R^{12})₂-（ここで、各 R^{12} は、他とは独立に選択され、各 R^{12} は、本明細書で定義したと同一の意味を有する。）；-NR¹⁵-（ここで、R¹⁵は、本明細書で定義したと同一の意味を有する。）；-O-；または、-S(=O)_t（ここで、tは、0、1または2である。）であり；前記スピロ部分は、その

いずれか1つ以上の炭素原子に関して0-3個の置換基 R^{14} により、その窒素原子に関して0-1個の置換基 R^{15} により、その硫黄原子に関して0-2個の酸素原子により置換されている。〕で表されるスピロ部分を形成する。したがって、とりわけ、部分式(1. 2. 1)-(1. 2. 12)：

【0268】

【化105】



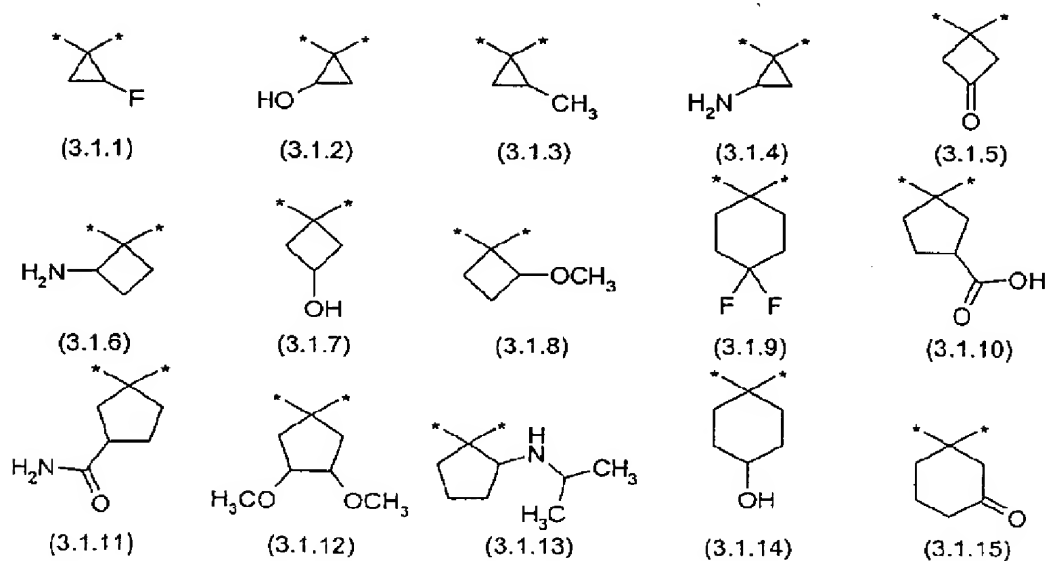
【0269】〔式中、 ι は、0、1または2であり； R^{14} および R^{15} は、本明細書で定義したと同一の意味を有する。〕により示される部分を生ずる。

【0270】 R^{14} 置換基の好ましい意味としては、 $-F$ ； $-Cl$ ； $=O$ ； $-OH$ ； $-CH_3$ ； $-CH_2OH$ ； $-CH(CH_3)OH$ ； $-C(CH_3)_2OH$ ； $-OCH_3$ ； $-C(=O)OH$ ； $-C(=O)NH_2$ ； $-NH_2$ ； $-N$

$HCH(CH_3)_2$ ； $-NHC(=O)CH_3$ ； $-NHC(=O)OCH_2CH_3$ ； $-NHS(=O)_2CH_3$ ；および、 $-S(=O)_2NH_2$ が挙げられ；部分式(3.1.1) - (3.1.34)：

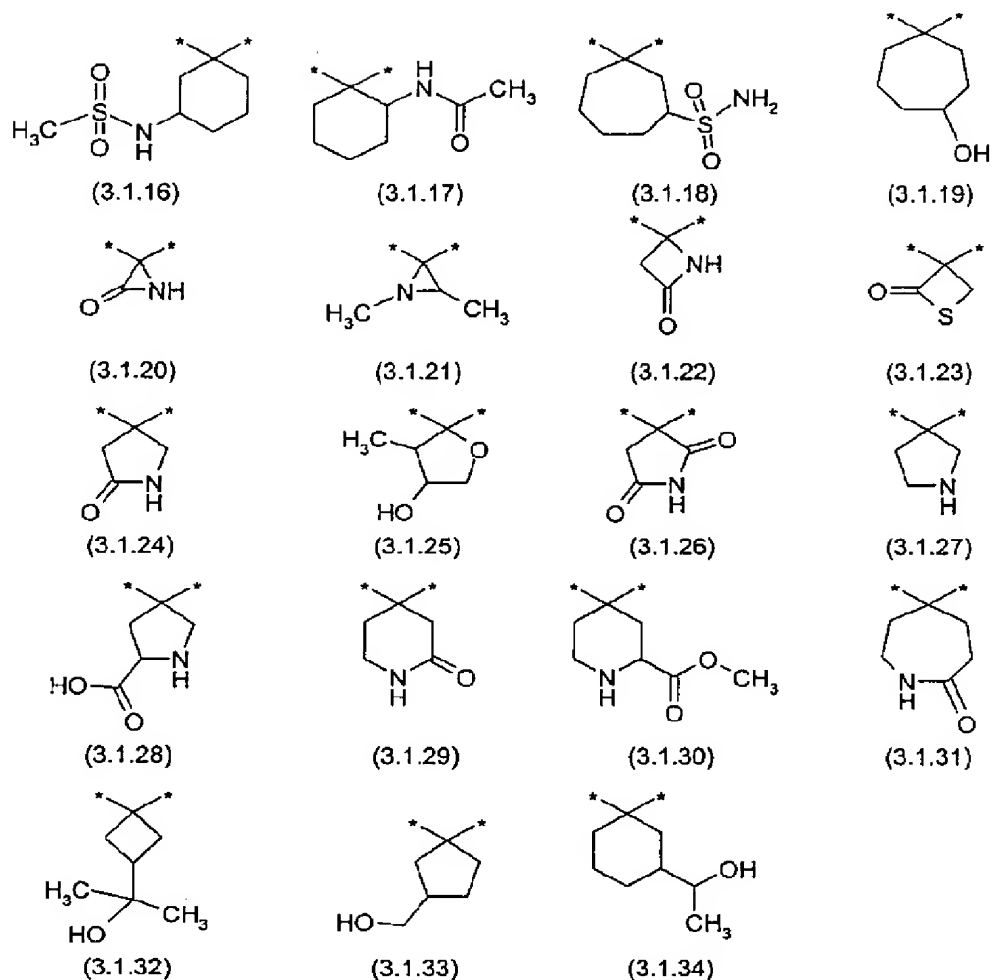
【0271】

【化106】



【0272】

【化107】



【0273】で表される部分のような部分を生ずる。

【0274】5. 4. 1 R^C および R^D 置換基

既に記載したように、 R^C および R^D は、それらの1つが-Hである必要がある以外は、 R^A および R^B について上記定義したと同一の意味を有し、それらは、相互にかつ R^A および R^B とは独立に選択される。したがって、 R^A および R^B 置換基に関して上記詳述した式(1. 0. 0)で表される化合物の好ましいおよび特に好ましい実施態様は、全て、 R^C および R^D 置換基に関して、また、大部分について、好ましいおよび特に好ましい実施態様である。

【0275】5. 5 部分-[N(R^3)]_j-

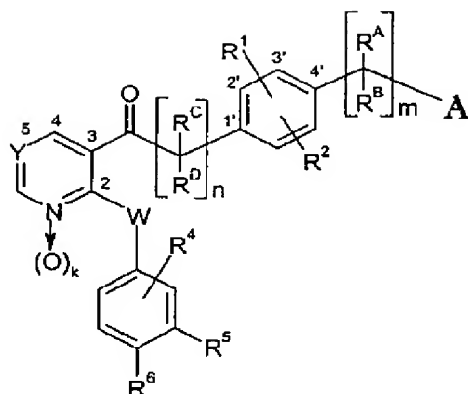
下付き文字jは、0または1を意味する。jが1を意味する場合、これは、好ましい意味であり、部分-N(R^3)-が存在し、式(1. 0. 0)で表される化合物は、構造において本質的にニコチンアミド類である。窒

素原子置換基 R^3 は、好ましくは、-H；-(C_1 - C_3)アルキル；および、-(C_1 - C_3)アルコキシから選択され、さらに好ましくは、-H；-CH₃；または、-OCH₃である。式(1. 0. 0)で表される化合物の最も好ましい実施態様において、 R^3 は、-Hを意味する。

【0276】 B^1 および B^2 が両方ともフェニルの好ましい意味を有し、jが1である場合よりも好ましくない、jが0を意味する場合、部分-N(R^3)-は、存在せず、式(1. 0. 0)で表される化合物は、本質的に、ニコチノイル部分、すなわち、構造においてケトン類である。式(1. 0. 0)で表される化合物のこのケトン構造は、式(1. 0. 7)：

【0277】

【化108】

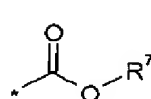


(1.0.7)

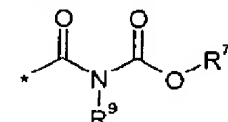
【0278】〔式中、全ての置換基およびその構成部分、すなわち、A；W；Y；k、mおよびn；R¹、R²、R⁴、R⁵およびR⁶；および、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、jが1であり、化合物が構造においてニコチンアミド類である場合のように、本明細書で詳細に記載する正しく好ましいおよび特に好ましい意味を有する。〕により表される。

【0279】5.6.0 部分A

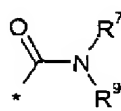
Aは、さらに上記示した部分式(1.1.1) - (1.1.5)により定義される部分の群より選択される員である。A基を定義する部分は、典型的には、酸類；アミド類；および、酸およびアミド模倣剤として作用するヘテロ環基であるが、必ずしもこれらに限定されるものではなく、それらは、官能基のこれらのタイプに限定されない。本明細書に記載するようなその他部分は、式



(1.1.1)



(1.1.2)



(1.1.3)

【0282】A基を定義するための数多くの好ましい部分の1つは、R⁷が-Hの意味を有する場合の部分式(1.1.1)の部分であり、-Hは、この置換基の好ましい意味である。式(1.0.0)において、R⁷が水素であり、かつ、mが0である場合、1つのカルボン酸-COOHが生じ、部分式(1.0.5)で表される基は、安息香酸となる。A基の意味の安息香酸は、しかし、本発明のあまり好ましくない実施態様である。

【0283】R¹⁰は、R⁷を定義する部分の任意の置換基であり、存在する時、3個までのこのような置換基が存在してもよい。R¹⁰置換基の意味としては、フェニルまたはピリジルが挙げられ、その結果、ここで、前記フェニルまたはピリジルは、所望により、3個以下の置換基R¹²により置換され、R¹²は、-F、-Cl、-CN、-NO₂、-OH、-(C₁-C₃)アルコキシ、-(C₁-C₃)アルキルまたは-NR¹⁶R¹⁷である。この

(1.0.0)で表される化合物の右手側に使用することができる。これら部分は、それらを含む式(1.0.0)で表される化合物に他の部分、特に、酸およびアミド部分により達成されるPDE4阻害と本質的に等価なPDE4阻害を達成させる点で生物学的な等電子体(bioisosteric)である。

【0280】5.6.1 Aが部分式(1.1.1)、(1.1.2)または(1.1.3)で表される部分である

A基の定義が部分式(1.1.1)、(1.1.2)または(1.1.3)により示される本発明の実施態様は、以下の通りである：

【0281】

【化109】

ようなR¹²置換を含む好ましい実施態様においては、-F、-Cl、-CH₃、-OCH₃、-OH、-CNまたは-N(CH₃)₂の意味を有する1または2個の置換基R¹²が存在するであろう。R¹⁰置換基の意味としては、さらに、-F；-Cl；-CF₃；オキソ(=O)；-OR¹⁶；-NO₂；-CN；-C(=O)OR¹⁶；-O-C(=O)R¹⁶；-C(=O)NR¹⁶R¹⁷；-O-C(=O)NR¹⁶R¹⁷；-NR¹⁶R¹⁷；-NR¹⁶C(=O)R¹⁷；-NR¹⁶C(=O)OR¹⁷；-NR¹⁶S(=O)₂R¹⁷；または、-S(=O)₂NR¹⁶R¹⁷が挙げられる。

【0284】亜属置換基R¹⁶およびR¹⁷は、-H；-(C₁-C₄)アルキル、好ましくは、-CH₃；-(C₂-C₄)アルケニル；-(C₃-C₈)シクロアルキル、好ましくは、シクロプロピル；フェニル；ベンジル；または、ピリジルを含む。前記アルキル、アルケニル、シ

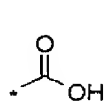
クロアルキル、フェニル、ベンジルまたはピリジル基は、したがって、所望により、3個以下の置換基-F、-Clまたは-CNにより置換されている。

【0285】上記したようなR⁷およびR⁹の好ましい意味に基づく部分式(1.1.1)で表される部分を含む式

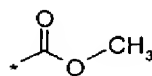
(1.0.0)で表される化合物のこれらおよびその他の好ましい実施態様としては、とりわけ、部分式(3.5.1)-(3.5.15)：

【0286】

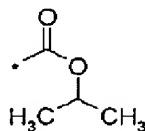
【化110】



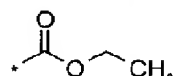
(3.5.1)



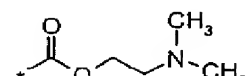
(3.5.2)



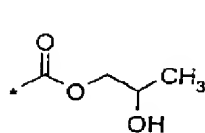
(3.5.3)



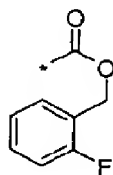
(3.5.4)



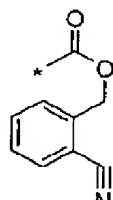
(3.5.5)



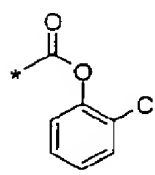
(3.5.6)



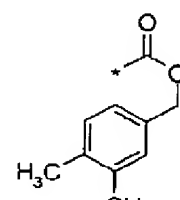
(3.5.7)



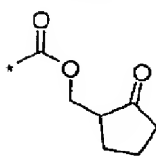
(3.5.8)



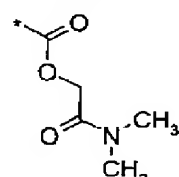
(3.5.9)



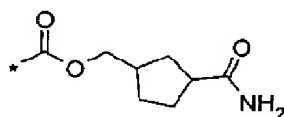
(3.5.10)



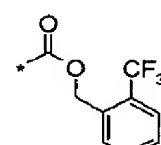
(3.5.11)



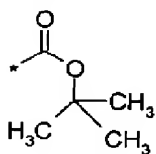
(3.5.12)



(3.5.13)



(3.5.14)



(3.5.15)

【0287】により示される基が挙げられる。

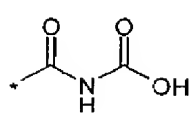
【0288】A基は、窒素原子がR⁹により置換されている部分式(1.1.2)により表され、R⁹は、-H；-(C₁-C₄)アルキル；-(C³-C₇)シクロアルキル；フェニル；ベンジル；-OR¹⁸；-(C₁-C₂)アルキル-OR¹⁸；および、-(C₁-C₂)アルキル-C(=O)OR¹⁸（ここで、R¹⁸は、-Hまたは

-(C₁-C₄)アルキルである。)の意味を有する。R¹⁸は、好ましくは、-Hまたは-CH₃である。

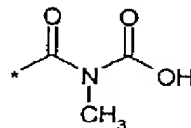
【0289】したがって、A基が部分式(1.1.2)により表される本発明の実施態様は、以下のように、部分式(4.1.1)-(4.1.5)：

【0290】

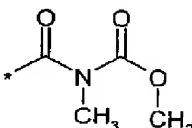
【化111】



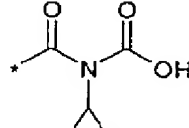
(4.1.1)



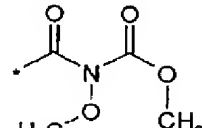
(4.1.2)



(4.1.3)



(4.1.4)



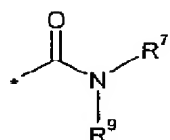
(4.1.5)

【0291】により示することができる。

【0292】Aの定義がアミド基の定義である実施態様は、部分式(1.1.3)：

【0293】

【化112】



(1.1.3)

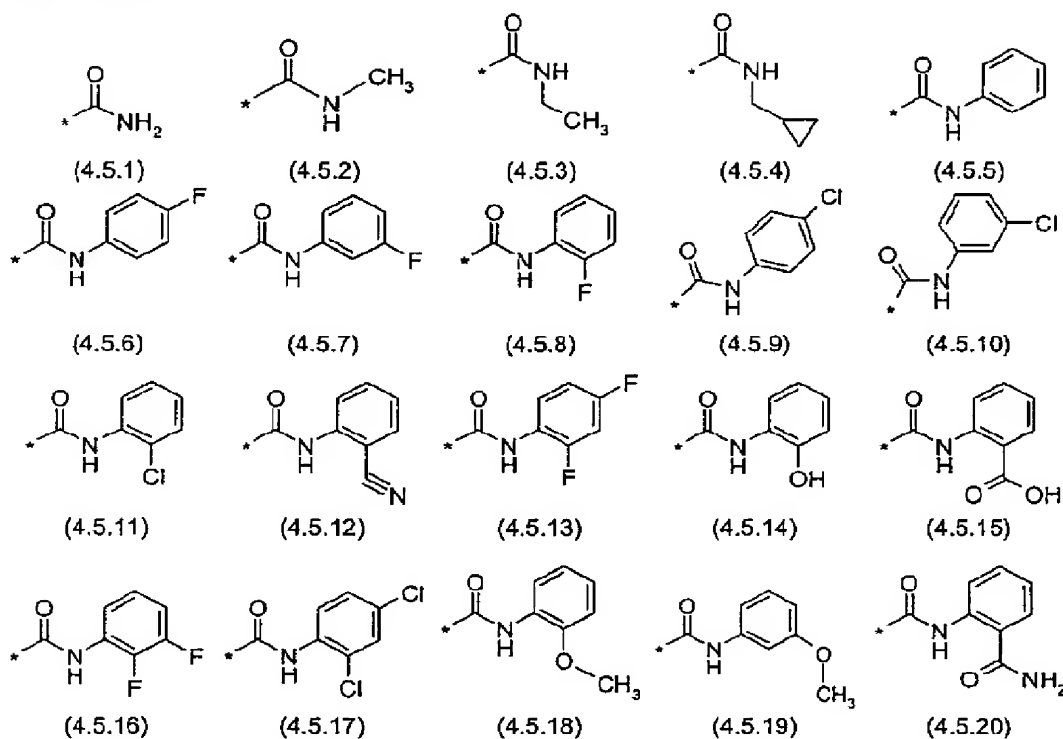
【0294】により示される。

【0295】上記したR⁷およびR⁸の意味に基き部分式(1.1.3)で表される部分を含む式(1.0.0)で表される化合物のこれらおよびその他の実施態様としては、とりわけ、部分式(4.5.1)～(4.5.2

0) :

【0296】

【化113】



【0297】により示される基が挙げられる。

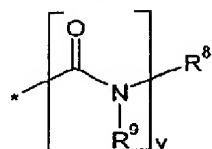
【0298】5.6.2 Aが部分式(1.1.4)で表される部分である

本発明の好ましい実施態様は、また、ヘテロ環含有末端部分Aが部分式(1.1.1.4)の範囲内に入る、す

なわち、この型の実施態様は、部分Aが部分式(1.1.4) :

【0299】

【化114】

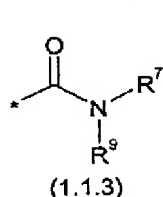


(1.1.4)

【0300】〔ここで、vは、0または1であり；かつ、R⁸は、テトラゾール-5-イル；1,2,4-トリアゾール-3-イル；1,2,4-トリアゾール-3-オン-5-イル；1,2,3-トリアゾール-5-イル；イミダゾール-2-イル；イミダゾール-4-イル；イミダゾリジン-2-オン-4-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-オン-5-イル；1,3,4-オキサジアゾリル；1,3,4-オキサジアゾール-2-オン-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-オン-5-イル；オキサゾリ

ル；イソオキサゾリル；ピロリル；ピラゾリル；スクシンイミジル；グルタリミジル；ピロリドニル；2-ピペリドニル；2-ピリドニル；4-ピリドニル；ピリダジン-3-オンニル；チアゾリル；イソチアゾリル；チアジアゾリル；モルホリニル；パラチアジニル；ピリジニル；ピリミジニル；ピラジニル；ピリダジニル；インドリル；インドリニル；イソインドリニル；ベンゾ〔b〕フラニル；2,3-ジヒドロベンゾフラニル；1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル；2H-1-ベンゾピラニル；2H-クロメニル；クロマニル；ベンゾチエニル；1H-インダゾリル；ベンズイミダゾリル；ベンズオキサゾリル；ベンズイソオキサゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾトリアジニル；フタラ

ジニル；1，8-ナフチリジニル；キノリニル；イソキノリニル；キナズリニル；キノキサリニル；ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジニル；ピリミド〔4，5-d〕ピリミジニル；イミダゾ〔1，2-a〕ピリジニル；ピリドピリジニル；プテリジニル；および、1H-アピニルからなる群より選択される員である単環式または2環式ヘテロ環である。〕で表される意味を有する時、A部



【0303】vが0である場合、R⁸は、式(1.0.0)で表される化合物の残る部分に直接結合され、したがって、それは、R⁷がアミド架橋部分-C(=O)NR⁹-を介して式(1.0.0)で表される化合物の残りの部分に結合する部分式(1.1.3)で表される部分と容易に識別可能である。他方、vが1である場合、R⁸およびR⁷部分の両方ともがアミド架橋部分-C(=O)MR⁹-を介して式(1.0.0)で表される化合物の残る部分に結合される。この例において、部分式(1.1.3)と(1.1.4)との部分間の相違は、R⁸部分とR⁷部分との間の意味の相違を含む。この相違は、既に、上記詳細に記載した。

【0304】以下の説明を容易にするために、単環式ヘテロ環部分と2環式ヘテロ環部分とを、最初に、一緒に取上げ、しかる後、別個の基として考察する。

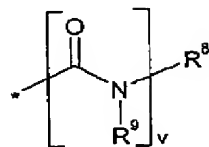
【0305】フェニル、ベンジルまたはヘテロ環部分のいずれか1つ以上の炭素原子は、0-3個の置換基R¹⁴により置換されている。したがって、R¹⁴は、R⁸を定義する部分のいずれか1つ以上の炭素原子を有する任意な置換基であり、前記R¹⁴置換基は、-(C₁-C₄)アルキル、好ましくは、-CH₃；-(C₃-C₇)シクロアルキル、好ましくは、シクロプロピル；フェニル；ベンジル；ピリジル；または、キノリニルを含み、したがって、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジルまたはキノリニル部分は、所望により、1または2個の置換基-F、-Cl、-CH₃、-OCH₃、-OR¹⁶、-CNまたは-NR¹⁶R¹⁷により置換されている。好ましい実施態様において、R¹⁶およびR¹⁷は、独立に、-Hまたは-CH₃である。R¹⁴が置換されている場合、置換基は、-Fまたは-Clであるのが好ましい。R¹⁴置換基は、さらに、-F；-Cl；-CF₃；オキソ(=O)；-OR¹⁶；-CN；-NO₂；-C(=O)OR¹⁶；-O-C(=O)R¹⁶；-C(=O)NR¹⁶R¹⁷；-O-C(=O)NR¹⁶R¹⁷；-NR¹⁶R¹⁷；-NR¹⁶C(=O)R¹⁷；-NR¹⁶C(=O)OR¹⁷；-NR¹⁶S(=O)₂R¹⁷または-S(=O)₂NR¹⁶R¹⁷を含む。上記示した好ましい実施態様以外

分の範囲内に包含される。

【0301】部分式(1.1.3)と(1.1.4)とは、類似しており、したがって、それらの間の相違に触れておく。部分式(1.1.3)および(1.1.4)は、以下の通りである：

【0302】

【化115】



に、R¹⁴が存在する時、それが、-F、-Cl、-CF₃、-OCH₃、-CNまたは-NO₂の意味を有することがまた好ましい。

【0306】いずれか1つ以上の窒素原子は、ヘテロ環部分の場合にのみ占めると理解されるであろうが、それは、前記ヘテロ環部分の結合点ではなく、所望により、3個以下の置換基R¹⁵により置換されている。ヘテロ環部分でたまたま生ずるいずれの硫黄原子も、前記ヘテロ環部分の結合点ではなく、0、1または2個の酸素原子により置換されている。

【0307】任意の窒素ヘテロ環置換基R¹⁵は、-H；-C(=O)OR¹⁶；-C(=O)NR¹⁶R¹⁷；-(C₁-C₄)アルキル、好ましくは、-CH₃；-(C₂-C₄)アルケニル；-(C₁-C₂)アルコキシ、好ましくは、-OCH₃；-(C₃-C₇)シクロアルキル、好ましくは、シクロプロピル；フェニル；または、ベンジルを含み、前記アルキル、アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、フェニルまたはベンジルは、所望により、2個以下の置換基R¹¹により置換されている。

【0308】亜置換基R¹¹は、-F；-Cl；-CO₂R¹⁸；-OR¹⁶；-CN；-C(=O)NR¹⁸R¹⁹；-NR¹⁸R¹⁹；-NR¹⁸C(=O)R¹⁹；-NR¹⁸C(=O)OR¹⁹；-NR¹⁸S(=O)_pR¹⁹；-S(=O)_pNR¹⁸R¹⁹(ここで、pは、1または2であり、好ましくは、2である。)；-(C₁-C₄)アルキル、好ましくは、-CH₃；および-(C₁-C₄)アルコキシ(ここで、R¹¹は、上記-OR¹⁶の意味を有し、R¹⁶は、-(C₁-C₄)アルキル、好ましくは、-OCH₃と定義され；したがって、前記アルキルおよびアルコキシは、3個以下の置換基、-F；-Cl；-(C₁-C₂)アルコキシカルボニル；-(C₁-C₂)アルキルカルボニルおよび-(C₁-C₂)アルキルカルボニルオキシで所望により置換されている。R¹⁸およびR¹⁹置換基は、-H；または、-(C₁-C₂)アルキル、好ましくは、-CH₃を含み、所望により、3個以下の-F；または、-Clで置換されている。

【0309】R⁹置換基は、上記およびさらに以下の部

分式(1.1.11)～(1.1.38)に示されることはない。何故ならば、 R^9 置換基は、結合されたヘテロ環部分の一体となった構成部分を形成することのない窒素原子に対してのみ結合されるからである。 R^9 置換基は、“-H”が R^9 置換基の定義として含まれる点で任意の特性であり、式(1.0.0)で表される化合物の実施態様の多くにおいて、これは、 R^9 の好ましい意味である。 R^9 のもう1つの好ましい意味は、 $-CH_3$ である。

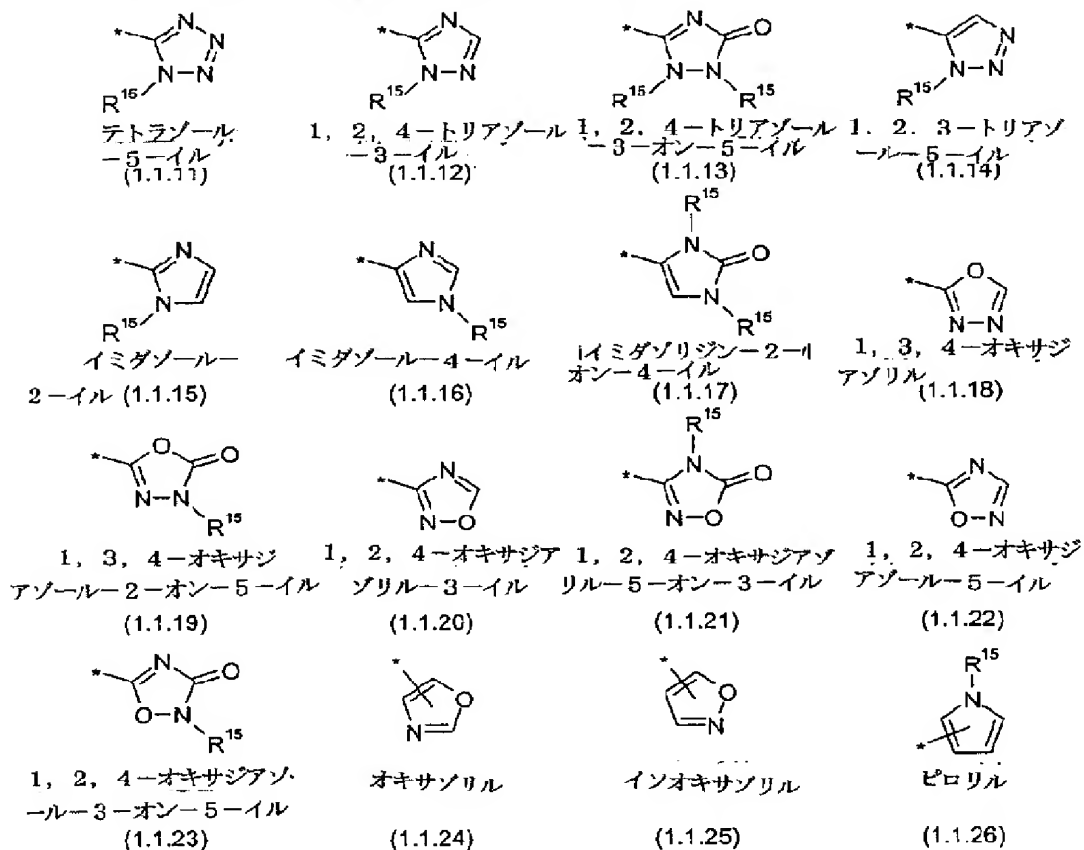
【0310】 R^9 および R^{15} 置換基の間の相違もまた指摘されており、 R^9 および R^{15} 置換基の両方とも、部分Aのいずれかの意味において窒素原子に対してのみ結合される。置換基 R^{15} は、部分式(1.1.4)で表される R^9 置換基により；および、特に、上記およびさらに以降に示される部分式(1.1.11)～(1.1.38)で表されるさらに特異的なヘテロ環部分を参考として定義することのできるいずれのヘテロ環部分の一体と

なった構成部分である窒素原子にのみ結合される。 R^9 置換基は、他方において、1個の窒素原子のみに結合され、したがって、部分式(1.1.2)、(1.1.3)および(1.1.5)により定義されるいずれかのヘテロ環部分の一体となった構成部分ではない窒素原子に結合する。 R^{15} 置換基は、1つ以上の窒素原子に結合することができ、前記窒素原子は、窒素含有ヘテロ環部分を含有または含むとして特徴づけられる部分式(1.1.4)の範囲内に入るいずれの部分においても存在することができる。

【0311】A基が部分式(1.1.4)で表される部分を意味し、 v が0または1である場合の本発明の好ましい亜型実施態様を示すと、部分式(1.1.11)～(1.1.38)で表される、 R^9 を定義する単環式ヘテロ環基が以下に図示される：

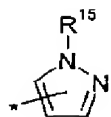
【0312】

【化116】

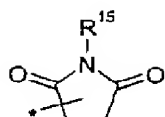


【0313】

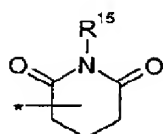
【化117】



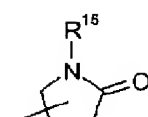
ピラゾリル
(1.1.27)



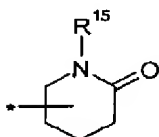
スクシンイミジル
(1.1.28)



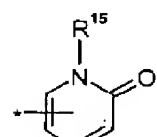
グルタリミジル
(1.1.29)



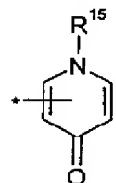
ピロリドニル
(1.1.30)



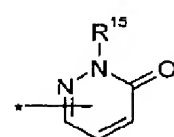
2-ピペリドニル
(1.1.31)



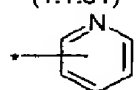
2-ピリドニル
(1.1.32)



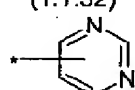
4-ピリドニル
(1.1.33)



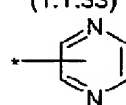
ピリダジン3-オンイル
(1.1.34)



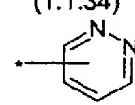
ピリジル
(1.1.35)



ピリミジニル
(1.1.36)



ピラジニル
(1.1.37)



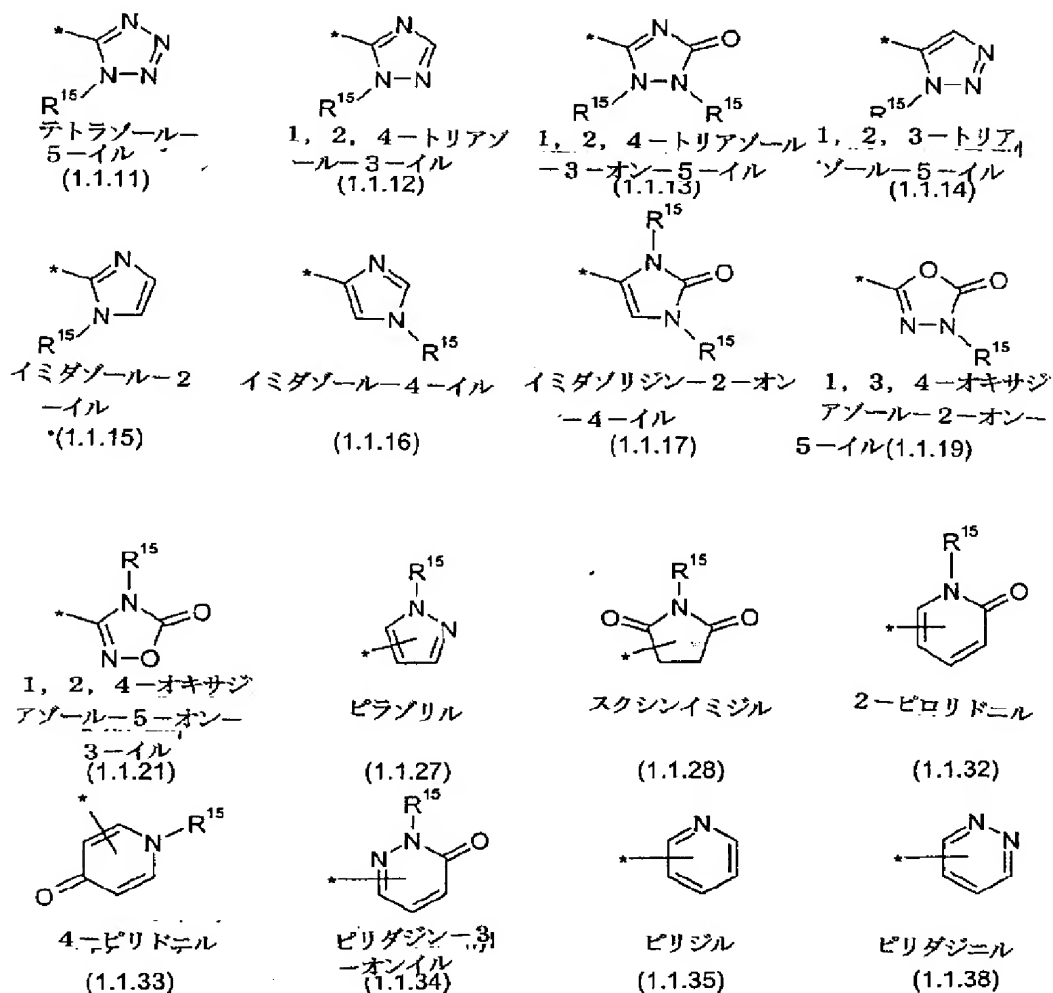
ピリダジニル
(1.1.38)

【0314】A基が部分式(1.1.4)部分の意味を有し、vが0または1である本発明の好ましい亜型一般式実施態様をさらに示すと、上記列挙した部分式(1.1.11) - (1.1.38)から選択される部分R⁸

を定義するさらに好ましい単環式ヘテロ環基が以下に図示される：

【0315】

【化118】

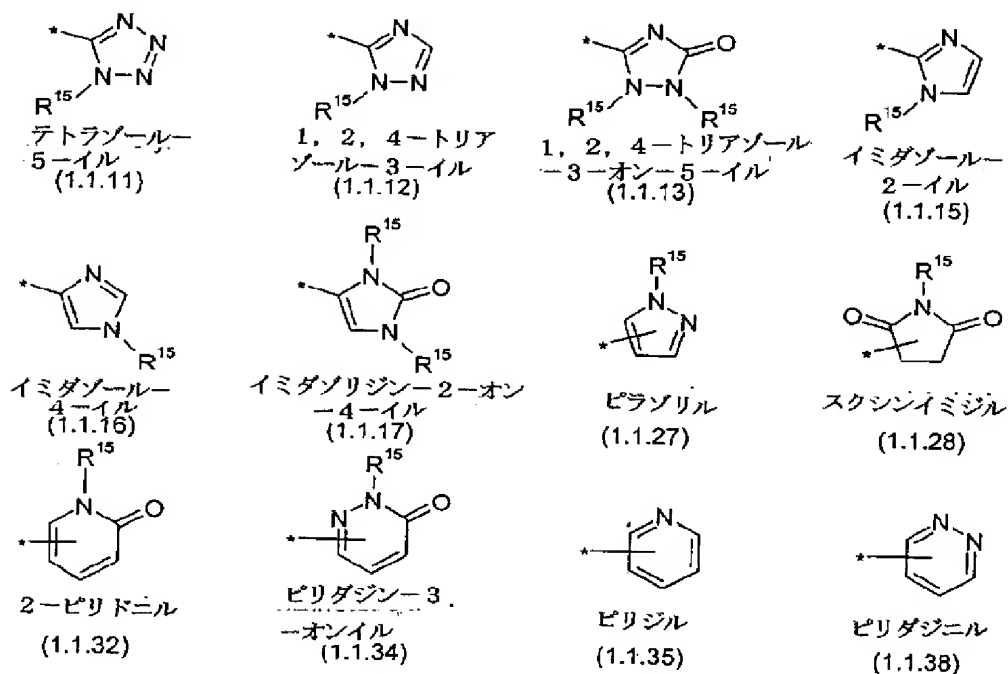


【0316】A基が部分式(1.1.4)で表される部分を意味し、vが0または1である本発明の好ましい亜型一般式の実施態様のなおさらなる実例として、上記列

挙した部分式(1.1.11) - (1.1.38) :

【0317】

【化119】



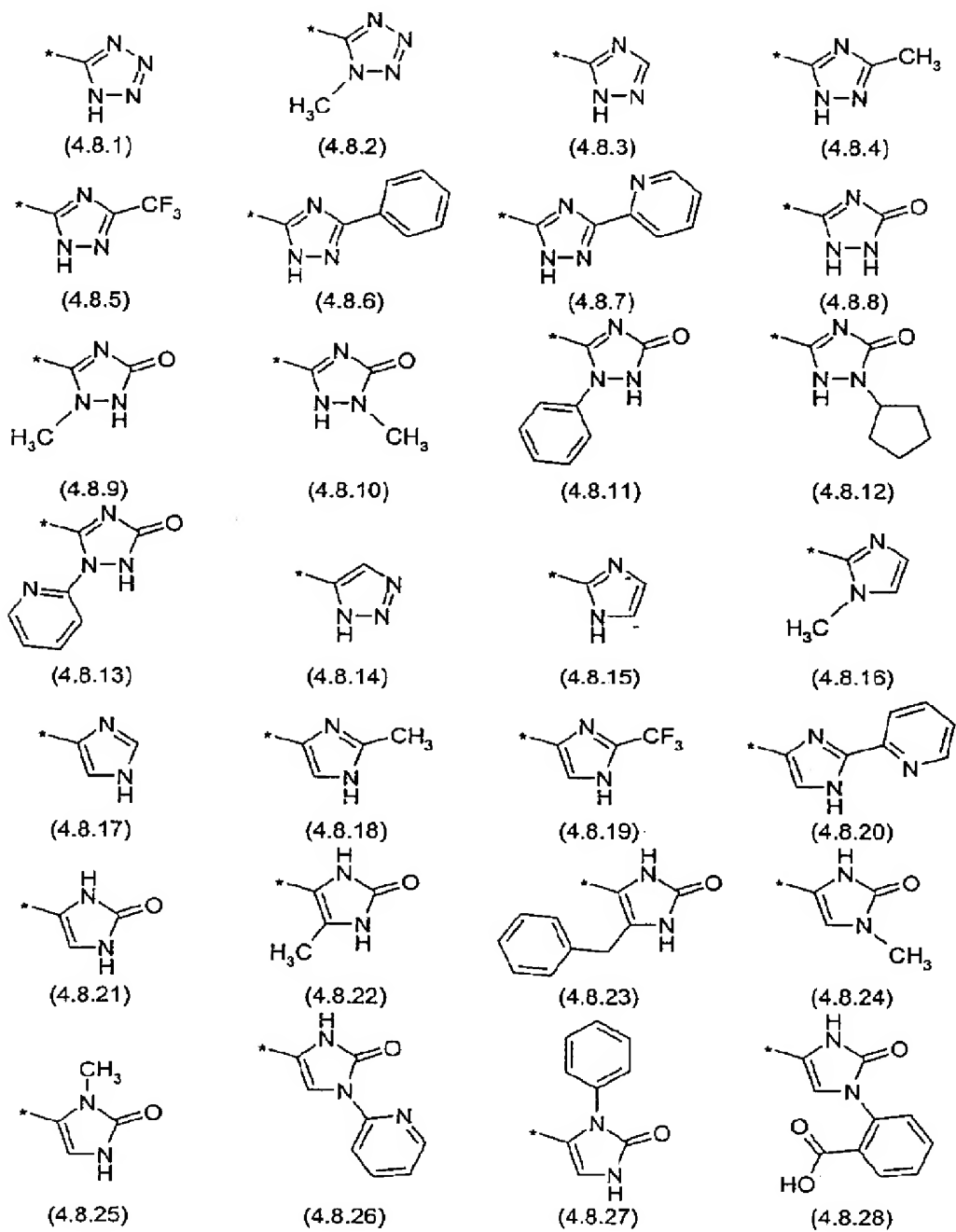
【0318】から選択される、部分R⁸を定義するなおさらに好ましい単環式ヘテロ環基が図示される。

【0319】それが部分式(1.1.4)で表される部分であり、vが0または1であり、R⁸が単環式ヘテロ環基であるA基に関する式(1.0.0)で表される化

合物の好ましい実施態様のもう1つの証拠を提供するために、このような好ましい実施態様においてR⁸が選択される部分式(4.8.1)-(4.8.80)：

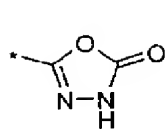
【0320】

【化120】

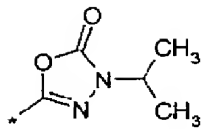


【0321】

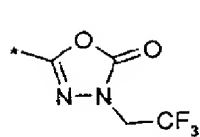
【化121】



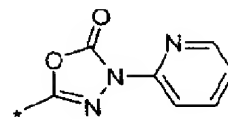
(4.8.29)



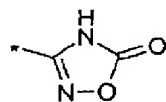
(4.8.30)



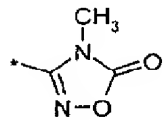
(4.8.31)



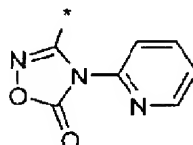
(4.8.32)



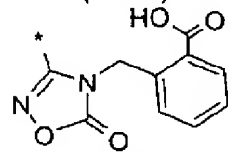
(4.8.33)



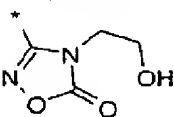
(4.8.34)



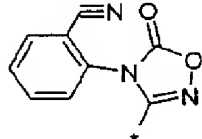
(4.8.35)



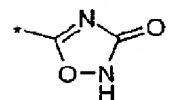
(4.8.36)



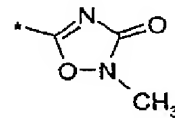
(4.8.37)



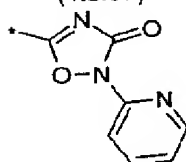
(4.8.38)



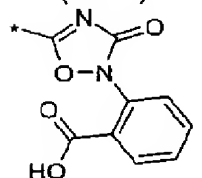
(4.8.39)



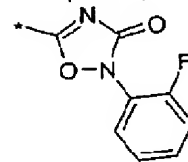
(4.8.40)



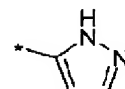
(4.8.41)



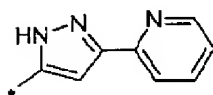
(4.8.42)



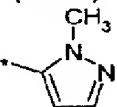
(4.8.43)



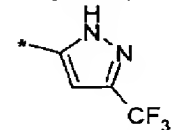
(4.8.44)



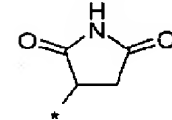
(4.8.45)



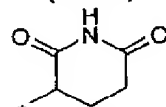
(4.8.46)



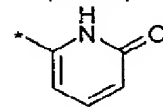
(4.8.47)



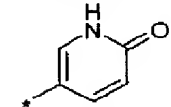
(4.8.48)



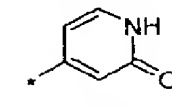
(4.8.49)



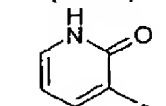
(4.8.50)



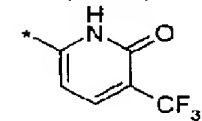
(4.8.51)



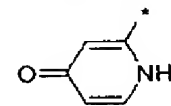
(4.8.52)



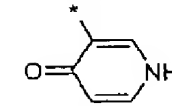
(4.8.53)



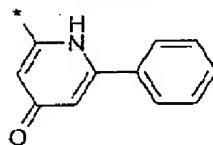
(4.8.54)



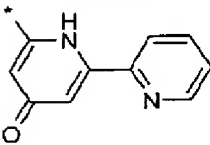
(4.8.55)



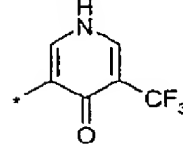
(4.8.56)



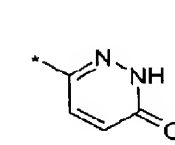
(4.8.57)



(4.8.58)



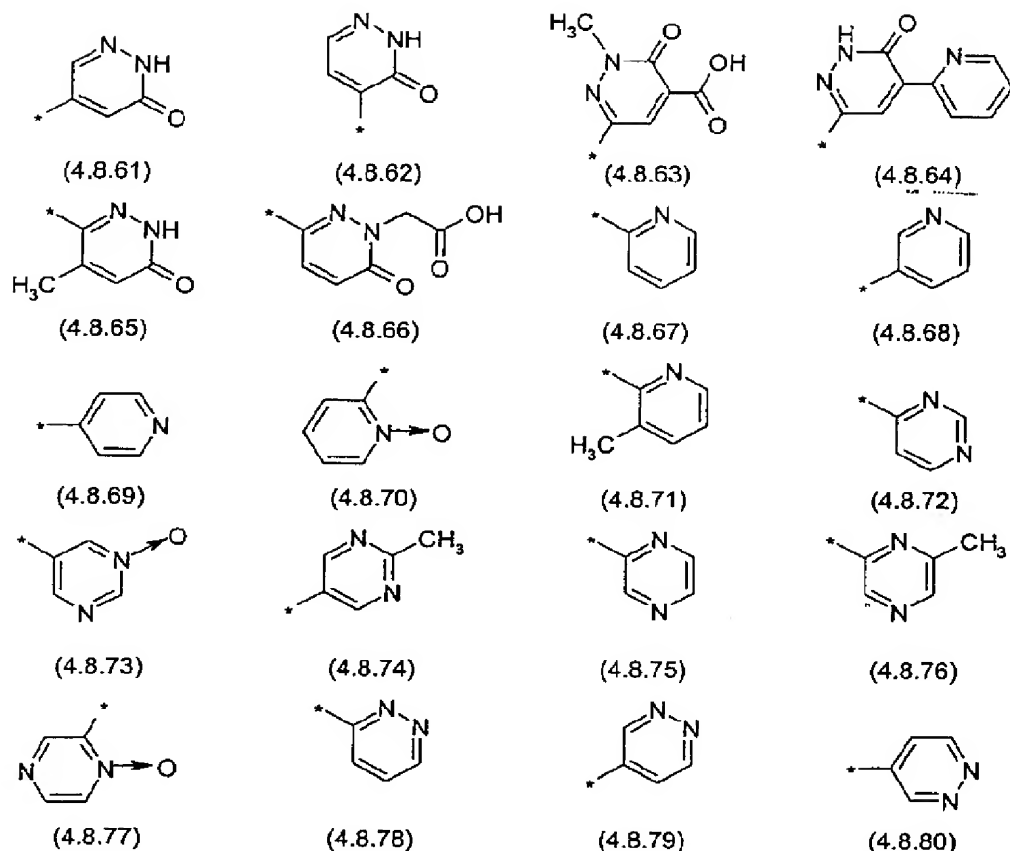
(4.8.59)



(4.8.60)

【0322】

【化122】



【0323】からなる群を図示する。

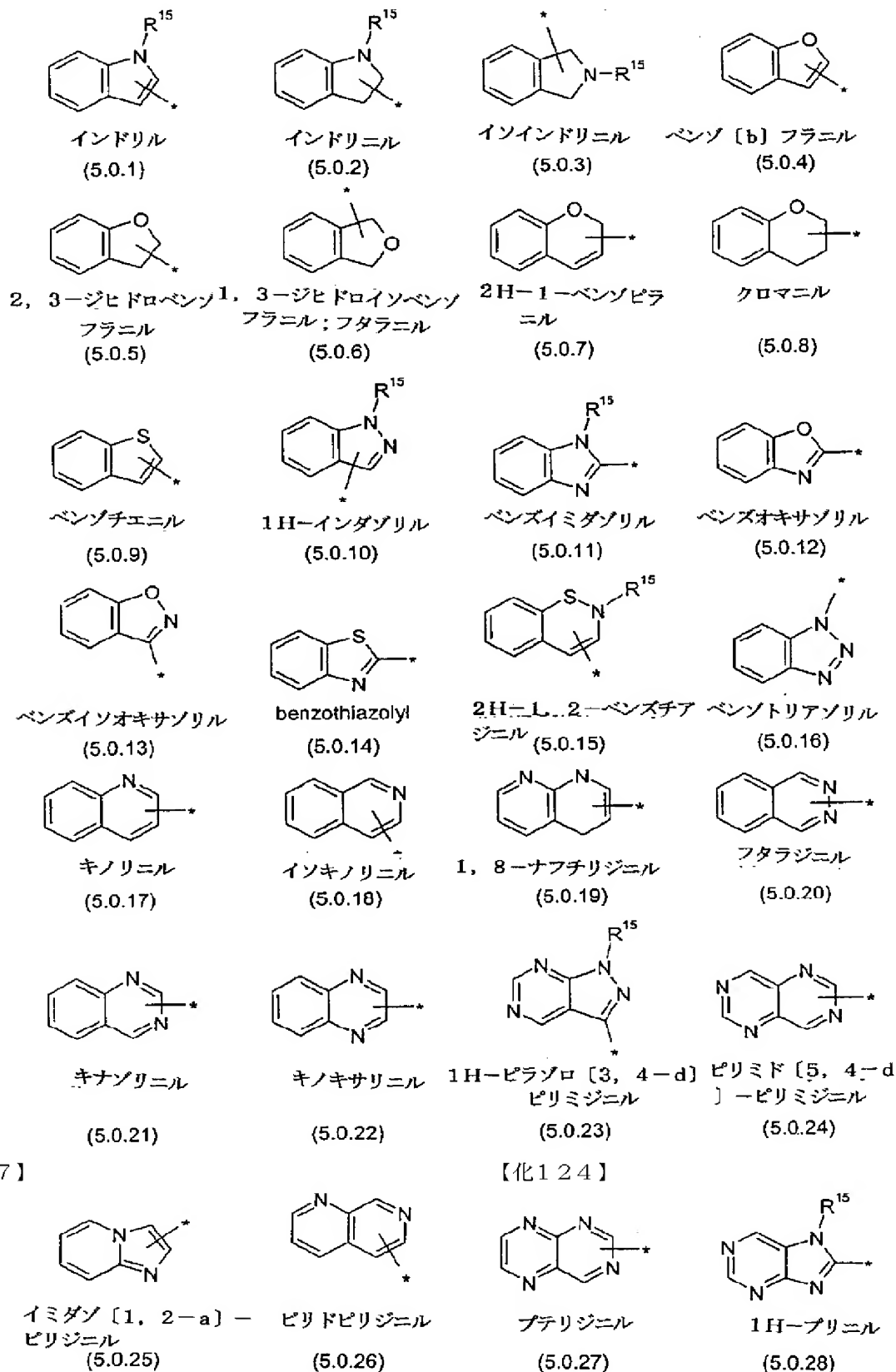
【0324】基Aが部分式(1. 1. 4)の部分であり、vが0または1である本発明の好ましい実施態様としては、また、部分R⁸がインドリル；インドリニル；イソインドリニル；ベンゾ〔b〕フラニル；2，3-ジヒドロベンゾフラニル；1，3-ジヒドロイソベンゾフラニル；2H-1-ベンゾピラニル；2H-クロメニル；クロマニル；ベンゾチエニル；1H-インダゾリル；ベンズイミダゾリル；ベンズオキサゾリル；ベンズイソオキサゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾトリアジニル；フトラジニル；1，8-ナフチリジニル；キノリニル；イソキノリニル；キナゾリニル；キノキサリニル；ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミ

ジニル；ピリミド〔4，5-d〕ピリミジニル；イミダゾ〔1，2-a〕ピリジニル；ピリドピリジニル；プテリジニルおよび1H-プリニルからなる群より選択される2環式ヘテロ環基である基が挙げられる。

【0325】部分式(1. 1. 4)の部分であり、vが0または1であり、R⁸が2環式ヘテロ環基であるA基に関する式(1. 0. 0)で表される化合物の好ましい実施態様のなおさらなる証拠を提供するために、それらより、このような好ましい実施態様において、R⁸部分が選択される部分式(5. 0. 1) - (5. 0. 28)：

【0326】

【化123】

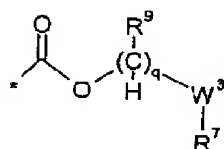


【0328】〔ここで、“★”は、式(1.0.0)で表される残りの部分に対する結合点を示し;各炭素原子は、所望により、置換基 R^{14} により置換され; R^{14} およ

び R^{15} は、上記定義したと同一の意味を有する。〕;および、それらの全ての互変異性体および所望によりN-オキシド形からなる基を図示する。

【0329】5. 6. 3 Aが部分式(1. 1. 5)の部分である

A基が部分式(1. 1. 5)：



(1.1.5)

【0331】〔式中、qは、1、2または3であるが、ただし、qが2または3である場合、R⁹は、それぞれ、少なくとも1つの例または2つの例で-Hを意味し；W³は、-O-；-N(R⁹)-；または；-OC(=O)-（ここで、R⁹は、上記定義したと同一の意味を有し；R⁷は、上記したと同一の意味を有する。〕の部分を含む式(1. 0. 0)で表される化合物のさらなる実施態様が存在する。〕

【0332】部分式(1. 1. 5)で表される化合物の好ましい実施態様において、qは、典型的には、1また

【0330】

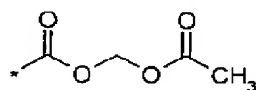
【化125】

は2であり、R⁹は、典型的には、-Hまたは-CH₃であり；W³は、-O-、-OC(=O)-または-NH-であり；R⁷は、典型的には、既に上記した好ましい部分の1つである。

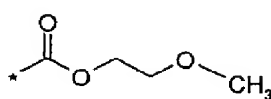
【0333】A基が部分式(1. 1. 5)の範囲内に入る式(1. 0. 0)で表される化合物の典型的な実施態様は、部分式(7. 0. 1)-(7. 0. 6)：

【0334】

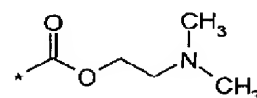
【化126】



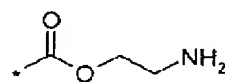
(7.0.1)



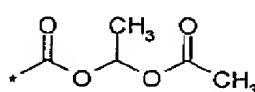
(7.0.2)



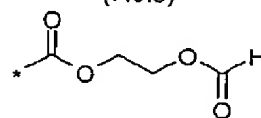
(7.0.3)



(7.0.4)



(7.0.5)



(7.0.6)

【0335】により示される基である。

【0336】上記説明において、式(1. 0. 0)で表される化合物の種々の好ましい態様を記載してきた。本発明の範囲および内容のさらなる証拠として、式(1. 0. 0)で表される化合物の実施態様を含む具体的な化合物を示す。式(1. 0. 0)で表されるこのような種としては、以下の：式(6. 0. 30)の〔4-（〔〔2-（ベンゾ〔1, 3〕ジオキソロー5-イルオキシ）-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル）-フェニル〕-酢酸メチルエステル；式(6. 0. 31)の2-〔4-（〔〔2-（ベンゾ〔1, 3〕ジオキソロー5-イルオキシ）-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル）-フェニル〕-2-メチルプロピオン酸メチルエステル；式(6. 0. 32)の2-〔4-（〔〔2-（4-フルオロ-フェノキシ）-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル）-フェニル〕-2-メチルプロピオン酸メチルエステル；式(6. 0. 35)の〔3-フルオロ-4-（〔〔2-（フロオロ-フェノキシ）-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル）-フェニル〕-酢酸メチルエステル；式(6. 0. 36)の1-〔4-（〔〔2-（ベンゾ〔1, 3〕ジオキソロー5-イルオキシ）-ピ

リジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル）-3-フルオロ-フェニル〕-シクロブタンカルボン酸エチルエステル；式(6. 0. 37)の1-〔4-（〔〔2-（ベンゾ〔1, 3〕ジオキソロー5-イルオキシ）-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル）-3-フルオロ-フェニル〕-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル；式(6. 0. 38)の〔4-（〔〔2-（ベンゾ〔1, 3〕ジオキソロー5-イルオキシ）-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル）-3-フルオロ-フェニル〕-酢酸メチルエステル；式(6. 0. 39)の1-〔4-（〔〔2-（ベンゾ〔1, 3〕ジオキソロー5-イルオキシ）-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル）-フェニル〕-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル；式(6. 5. 1)の2-〔4-（〔〔2-（ベンゾ〔1, 3〕ジオキソロー5-イルオキシ）-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル）-フェニル〕-2-メチルプロピオン酸；式(6. 5. 2)の2-〔4-（〔〔2-（4-フルオロ-フェノキシ）-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル）-フェニル〕-2-メチルプロピオン酸；式(6. 5. 3)の1-〔4-（〔〔2-（ベンゾ〔1, 3〕ジオキソロー5-

イルオキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -3-フルオロ-フェニル] -シクロブタンカルボン酸; 式(6. 5. 4) の2-[4-([2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -3-フルオロ-フェニル] -2-メチル-プロピオン酸; 式(6. 5. 5) の2-[3-フルオロ-4-([2-(4-フルオロ-フェノキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -フェニル] -2-メチル-プロピオン酸; 式(6. 5. 6) の1-[4-([2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -フェニル] -シクロプロパンカルボン酸; 式(6. 5. 7) の2-[4-([2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -3-フルオロ-フェニル] -プロピオン酸; 式(6. 5. 8) の2-[4-([2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -3-メトキシ-フェニル] -2-メチル-プロピオン酸; 式(6. 5. 9) の2-[4-([2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -5-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -3-メトキシ-フェニル] -2-メチル-プロピオン酸; 式(6. 5. 10) の2-[4-([2-(4-フルオロ-フェノキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -3-メトキシ-フェニル] -2-メチル-プロピオン酸; 式(6. 5. 11) の[3-フルオロ-4-([2-(4-フルオロ-フェノキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -フェニル] -酢酸; 式(6. 5. 12) の[4-([2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -フェニル] -酢酸; 式(6. 5. 13) の1-[4-([2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -3-フルオロ-フェニル] -シクロプロパンカルボン酸; 式(6. 5. 14) の[4-([2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -3-フルオロ-フェニル] -酢酸; 式(6. 5. 15) の[4-([2-(3-シアノ-フェノキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -3-フルオロ-フェニル] -酢酸; 式(6. 5. 16) の[4-([2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -5-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -3-フルオロ-フェニル] -酢酸; 式(6. 5. 17) の2-[4-([2-(ベンゾ[2, 1, 3] オキサジアゾロ-5-イルオキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ] -メチル] -フェニル] -2-メチル-プロピオン酸; 式(6. 5. 18) の2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -N-[4-(1-カルバモイル-1-メチル-エチル) -ベンジル] -ニコチンアミド; 式(6. 5. 19) の2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -N-(4-カルバモイルメチル-ベンジル) -ニコチンアミド; 式(6. 5. 20) のN-(4-カルバモイルメチル-2-フルオロ-ベンジル) -2-(4-フルオロ-フェノキシ) -ニコチンアミド; 式(6. 5. 21) の2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -N-[4-(1-カルバモイル-1-メチル-エチル) -2-フルオロ-ベンジル] -ニコチンアミド; 式(6. 5. 22) のN-[4-(1-カルバモイル-1-メチル-エチル) -2-フルオロ-ベンジル] -2-(4-フルオロ-フェノキシ) -ニコチンアミド; 式(6. 5. 23) の2-(4-フルオロ-フェノキシ) -N-[2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル) -ベンジル] -ニコチンアミド; 式(6. 5. 24) の2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -N-[4-(1-メチル-1-メチルカルバモイル-エチル) -ベンジル] -ニコチンアミド; 式(6. 5. 25) の2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -N-[4-[1-(シクロプロピルメチル-カルバモイル) -1-メチル-エチル] -ベンジル] -ニコチンアミド; 式(6. 5. 26) の2-(ベンゾ[1, 3] ジオキソロ-5-イルオキシ) -N-[4-(1-エチルカルバモイル-1-メチル-エチル) -ベンジル] -ニコチンアミド; 式(6. 5. 27) の2-(4-フルオロ-フェノキシ) -N-[4-(1H-テトラゾール-5-イル) -ベンジル] -ニコチンアミド; 式(6. 5. 28) の2-(4-フルオロ-フェノキシ) -N-[4-[1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル) -エチル] -ベンジル] -ニコチンアミド; 式(6. 5. 29) のN-[2-フルオロ-4-[1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル) -エチル] -ベンジル] -2-(4-フルオロ-フェノキシ) -ニコチンアミド; 式(6. 5. 30) の5-クロロ-2-(4-フルオロ-フェノキシ) -N-[4-[1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル) -エチル] -ベンジル] -ニコチンアミド; 式(6. 5. 31) の2-(ベンゾ[1, 3] -ジオキソロ-5-イルオキシ) -5-クロロ-N-[4-[1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル) -エチル] -ベンジル] -ニコチンアミド; および、式(6. 5. 32) の2-(ベンゾ[1, 3] -ジオキソロ-5-イルオキシ) -N-[4-[1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル) -エチル] -ベンジル] -ニコチンアミド; が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0337】 6. 0 式(1. 0. 0) で表される化合

物を製造するための方法

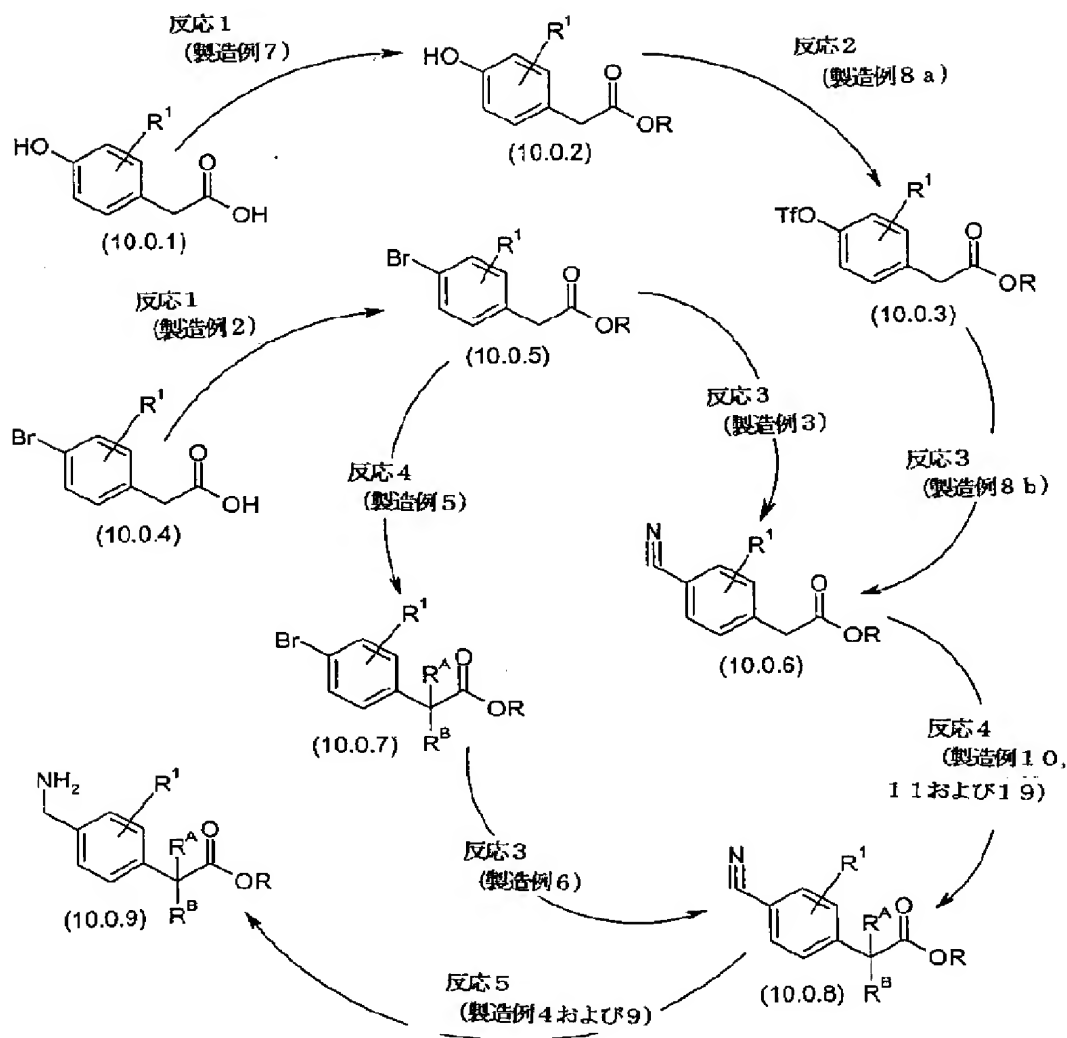
A基がカルボキシル部分である式(1.0.0)で表される化合物の右手側を製造するのに適した方法を以下の合成スキーム(10.0.0)に示すが、合成スキーム

(10.0.0)においては、なおさらに以降に示す製造例を参照する。

【0338】

【化127】

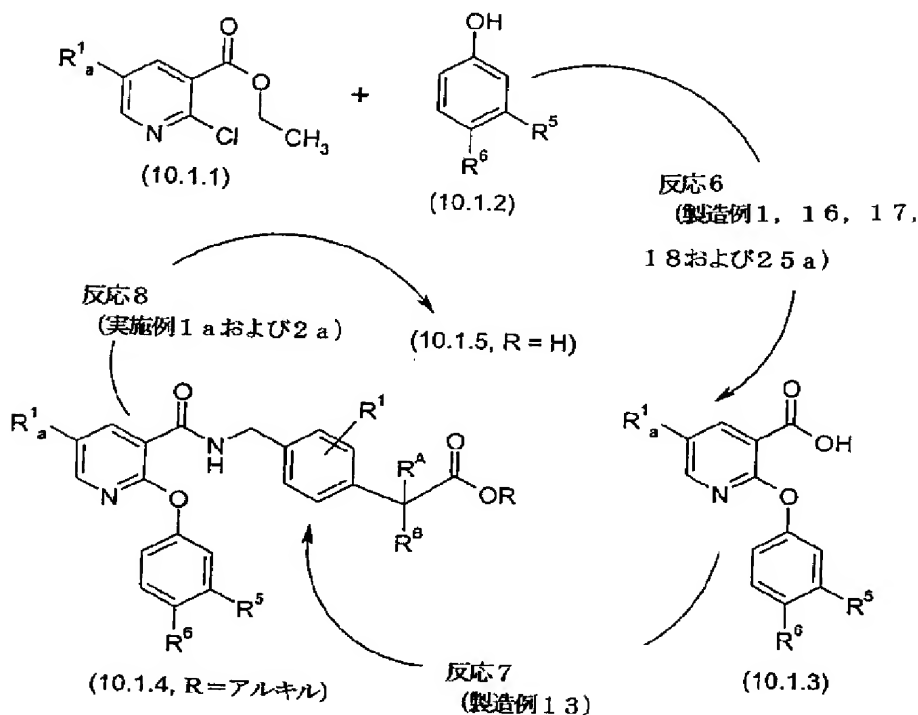
合成スキーム(10.0.0)



キル化は、不活性雰囲気下、無水の極性溶剤、例えば、テトラヒドロフランまたはジオキサン中、過剰の適当な塩基で（好ましくは、鉱油中、ナトリウムハイドライド）、適当なアルキル化剤（gem-ジメチル化については、ヨウ化メチル；スピロシクロプロパン化については、1, 3-ジブプロモエタン；または、スピロシクロブタン化については、1, 4-ジブプロモプロパン）の添加を行い、続いて、エステルの添加を行う。生ずるスラリーを5～30分間50℃と75℃との間に加熱した後、反応は完了する。モノアルキル化は、典型的な速度論条件下で達成され、以降に示す製造例19により最もよく例証される。

【0343】反応5：（10.0.8）のニトリル還

合成スキーム（10.1.0）



【0346】反応6： エチル2-クロロニコチネート（10.1.1）を無水極性溶剤、好ましくは、ジオキサン、ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド中、無機塩基（好ましくは、炭酸セシウム）の存在で、（80℃から120℃に）12～168時間加熱して適当なフェノールと反応させる。生成するカップリングされた生成物の鹸化は、水性塩基、典型的には、水酸化リチウムで行われ、カップリング反応混合物に加えるか、または、カップリングされたエステルを単離した後に、別個の工程で加えるかのいずれかで行われる。鹸化されたエステルを酸性にすると、カルボン酸（10.1.3）を生成する。

【0347】反応7： この反応については、標準アミドカップリング条件を使用する。典型的な方法は、無水

元は、水性条件、例えば、水酸化アンモニウム／メタノール溶剤（製造例4）中；または、無水条件下、例えば、エタノール（製造例9）中；モレキュラーシーブの存在で行われる。いずれの場合にも、水酸化パラジウム（パールマン触媒）が、30～60psi、典型的には、50psi）の水素雰囲気で使用され、アミン化合物（10.0.9）を生成する。

【0344】以下に図示する合成スキーム（10.1.0）に従い、式（1.0.0）で表される化合物の左手側を製造し、ついで、上記したようにして製造した右手側とカップリングさせる。

【0345】

【化128】

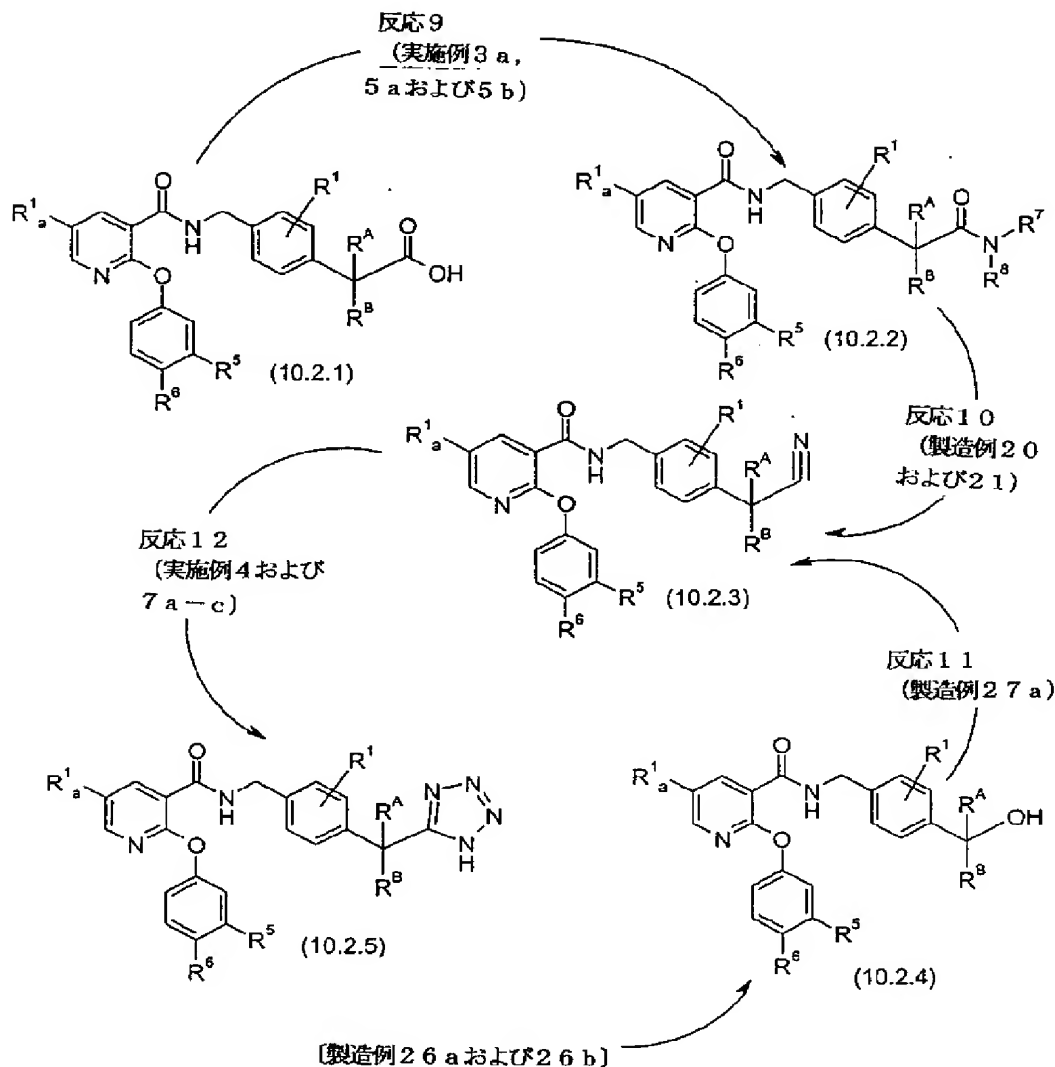
極性溶剤、典型的には、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中、カルボン酸（10.1.3）を1-〔3-（ジメチルアミノ）プロピル〕-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物およびN, N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンと混合する工程を含む。ほぼ0.5時間後、アミン（10.0.9）を加え、生成する混合物を周囲温度で12～24時間攪拌すると、カップリングされたエステル（10.1.4）を生成する。

【0348】反応8： カップリングされたエステル（10.1.4）は、還流トープタノール中、水酸化ナトリウム水溶液で、または、テトラヒドロフラン中、水酸化リチウム水溶液により周囲温度で鹸化され；続い

て、濃塩酸で酸性にすると、カルボン酸(10.1.5)を生成する。

【0349】上記した合成スキーム(10.0.0)および(10.1.0)に従い、式(1.0.0)で表される化合物が一度製造されると、以下の合成スキーム

合成スキーム(10.2.0)



【0351】反応9： 酸(10.2.1)の活性化は、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジミド塩酸塩、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、および、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンの無水極性溶剤、典型的には、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミド中への添加により達成される。周囲温度で、0.5~18時間、好ましくは、16時間攪拌後、過剰のアミン(HNR⁷R⁸)を(アミンの揮発性に応じて気体または溶液として)加え、濃縮すると、粗製のアミド(10.2.2)を生成する。これとは別に、

(10.2.0)に示すように、式(1.0.0)で表される化合物のさらなる実施態様を製造することができる：

【0350】

【化129】

酸(10.2.1)の活性化は、添加された触媒量のジメチルホルムアミドを含むジクロロメタン中、または、純粋なジメチルホルムアミド中に溶解させ；続いて、オキサリルクロライドを溶解させることにより達成される。周囲温度で0.5~18時間、好ましくは、1時間、攪拌後、過剰のアミン(HNR⁷R⁸)を(アミンの揮発性に応じて気体または溶液として)加え、濃縮すると、粗製のアミド(10.2.2)を生成する。

【0352】反応10： アミド(10.2.2)のニトリル(10.2.3)への転化は、(溶剤および試薬として)過剰の生のままのオキシ塩化リンを加え、60

℃～110℃、典型的には、90℃に、0.5～12時間、好ましくは、1～2時間加熱することによって達成される。

【0353】反応11： ニトリル(10.2.3)の別の源は、製造例27aに詳述するように、無水ジクロロメタン中、トリメチルシリルシアニドおよび四塩化錫(IV)を使用し、第3級アルコール(10.2.4)の置換を通して達成可能である。

【0354】反応12： テトラゾール(10.2.5)は、無水トルエンまたはベンゼン中、ナトリウムアジドおよびトリメチルアミン塩酸塩と反応させ、続いて、封管内(90-130℃、好ましくは、110-120℃)に5-18時間加熱することによってニトリル(10.2.3)から製造される。これとは別に、ニト

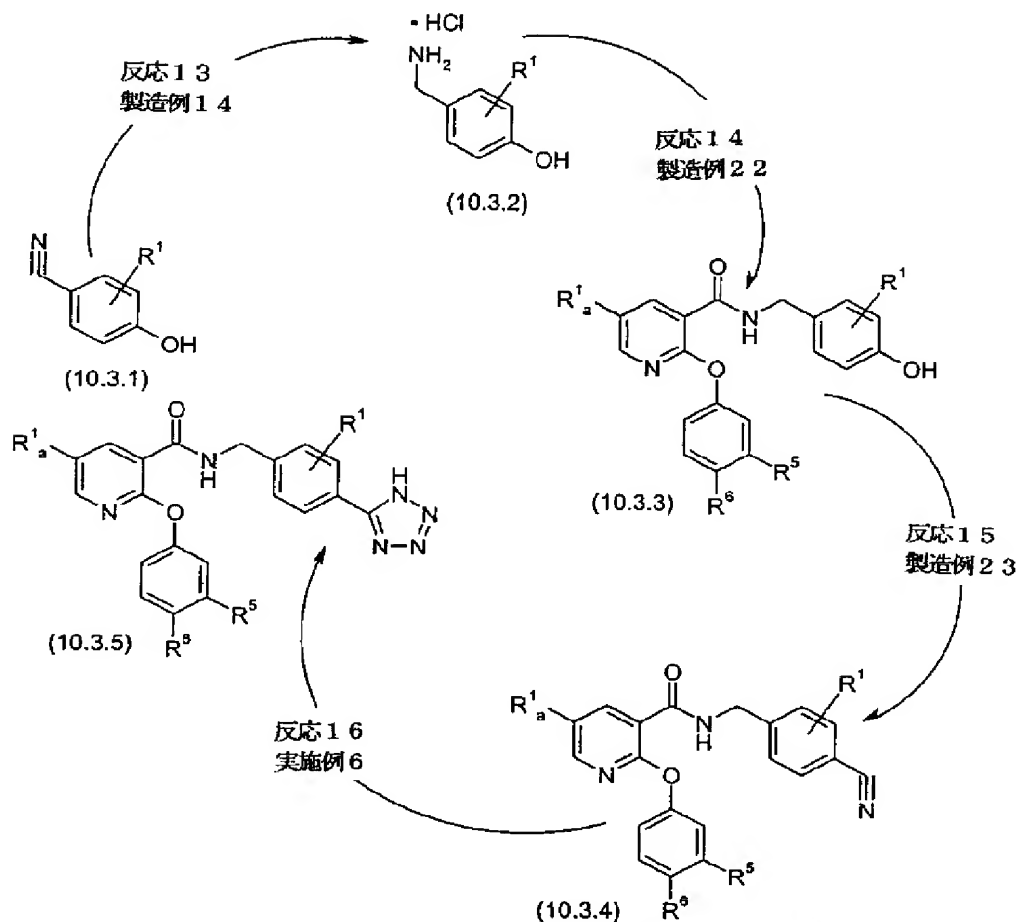
リル(10.2.3)は、封管内、無水トルエンまたはベンゼン中、トリメチルシリルアジドおよび触媒ジアルキル錫オキシド(アルキルは、典型的には、メチルまたはブチルである。)と90-130℃(好ましくは、95-110℃)に10-24時間加熱して反応させる。

【0355】nが0であり、基Aが核の残りに直接結合されている式(1.0.0)で表される化合物は、以下の合成スキーム(10.3.0)に示すようにして製造することができる。その製造における中間体は、また、基Aが異なる意味を有する式(1.0.0)で表されるさらなる化合物を製造するためにも使用することができる。

【0356】

【化130】

合成スキーム(10.3.0)



【0357】反応13： アミン塩酸塩(10.3.2)へのニトリル(10.3.1)の還元は、パールシェーカー内、水素ガス(30-60psi、典型的には、50psi)下、濃塩酸水溶液の添加により無水アルコール(典型的には、エタノール)中、0.5-10時間、好ましくは、1-3時間で達成される。

【0358】反応14： ジクロロメタンおよび触媒ジメチルホルムアミド中オキサリルクロライドとの反応によ

り、2当量のカルボン酸(10.1.3)を最初に活性化して、対応する酸クロライドを形成し、反応物をドライアイス/アセトン浴で冷却する。ついで、1当量のアミン塩酸塩(10.3.2)と過剰のトリメチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、反応物を周囲温度まで、10-24時間(典型的には、18時間)暖めさせる。得られる粗製の中間体を標準条件、例えば、テトラヒドロフラン中、水酸化リチウムで

鹼化すると、酸性にした後、アミド(10.3.3)を生成する。

【0359】反応15： 上記スキーム(10.0.0)における反応2および3と同様。

【0360】反応16： 上記スキーム(10.2.0)における反応12と同様。

【0361】7.0 薬学的塩およびその他の形

本発明の上記化合物は、それらの最終の非塩形で使用することもできる。他方、当分野で周知の処理に従い、種々の有機および無機酸類および塩類から誘導されるそれらの薬学的に許容可能な塩形でそれらの化合物を使用することも本発明の範囲内である。

【0362】式(1.0.0)で表される化合物の薬学的に許容可能な塩形は、大部分、慣用的な手段により製造される。式(1.0.0)で表される化合物がカルボン酸基を含有する場合、その適した塩は、化合物を適当な塩基と反応させることにより形成することができ、対応する塩基付加塩を提供する。このような塩基類の例は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含めアルカリ金属水酸化物；アルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化バリウムおよび水酸化カルシウム；アルカリ金属アルコキシド、例えば、カリウムエタノレートおよびナトリウムプロパノエート；および、種々の有機塩基、例えば、ピペリジニン、ジエタノールアミンおよびN-メチルグルタミンである。式(1.0.0)で表される化合物のアルミニウム塩もまた含まれる。

【0363】式(1.0.0)で表されるある種の化合物については、酸付加塩類は、薬学的に許容可能な有機および無機酸類、例えば、ハイドロハライド、例えば、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸；その他の鉱酸類およびそれらの対応する塩類、例えば、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等；アルキルおよびモノアリアルスルホネート、例えば、エタンスルホネート、トルエンスルホネートおよびベンゼンスルホネート；および、その他の有機酸類およびそれらの対応する塩類、例えば、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩等で前記化合物を処理することにより形成させることができる。

【0364】したがって、式(1.0.0)で表される化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩類としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシレート)、硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、カンファレート、カンファースルホネート、カプリレート、塩化物、クロロベンゾエート、クエン酸塩、シクロペンタプロピオネート、ジグルコネート、リン酸二水素塩、ジニトロベンゾエート、ドデシル硫酸塩、エタンスルホネート、フマル酸塩、ガラクテレート(粘

液酸から)、ガラクトウロネート、グルコヘプタノエート、グルコネート、グルタメート、グリセロホスフェート、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヒップレート、塩化水素塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ヨウ化物、イセチオネート、iso-酪酸塩、乳酸塩、ラクトバイネート、マレイト、マレエート、マロネート、マンデレート、メタホスフェート、メタンスルホネート、メチルベンゾエート、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホネート、ニコチン酸塩、硝酸塩、砒酸塩、オレイン酸塩、パーモエート、ペクチネート、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオネート、ホスフェート、ホスホネート、フタレートが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0365】さらに、本発明の化合物の塩基塩類としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第2鉄、第1鉄、リチウム、マグネシウム、第2マンガン、第1マンガン、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩類が挙げられるが、これらに限定されるものではない。上記列挙した塩のうち、アンモニウム；アルカリ金属塩類、ナトリウムおよびカリウム；および、アルカリ土類金属塩類、カルシウムおよびマグネシウムが好ましい。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基類から誘導される式(1.0.0)で表される化合物の塩類としては、第1級、第2級および第3級アミン類、天然産の置換されたアミン類、環式アミン類および塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、バタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコースアミン、ヒスチジン、ヒドラブアミン、iso-プロピルアミン、リドケイン、リシン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロケイン、プリン類、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス-(ヒドロキシメチル)-メチルアミン(トロメタミン)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0366】塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物は、(C₁-C₄)アルキルハライドのような薬剤、例えば、メチル、エチル、iso-プロピルおよびn-ブチルクロライド、ブロマイドおよびヨウダイド；ジ(C₁-C₄)アルキルサルフェート、例えば、ジメチル、ジエチルおよびジアミルサルフェート；(C₁₀-C₁₈)アルキルハライド、例えば、デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロライド、ブロマイドおよびヨウダイド；および、アリールー(C₁-C₄)

アルキルハライド、例えば、ベンジルクロライドおよびフェネチルブロマイドが挙げられるが、これらに限定されるものではない。このような塩類は、本発明の水溶性化合物と油溶性化合物との両方の製造を可能とする。

【0367】上記列挙した薬学的塩類のうち、好ましい塩としては、酢酸塩、ベシレート、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヒップウレート、塩化水素酸塩、臭化水素酸塩、イセチオネート、マンデレート、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、リン酸塩、ピバレート、ナトリウムホスフェート、ステアレート、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオマレート、トシレートおよびトロメタミンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0368】式(1.0.0)で表される塩基性化合物の酸付加塩類は、遊離の塩基形を十分な量の所望される酸と接触させて、慣用的な方法で生成させることにより製造される。遊離の塩基は、その塩形を塩基と接触させ、慣用的な方法で遊離の塩基を単離させることにより、再生することができる。遊離塩基形は、ある種の物理的特性、例えば、極性溶剤への溶解度において幾分それらの各塩形とは異なるが、にもかかわらず、塩類は、本発明の目的に対し、それらの各遊離塩基形と等価である。

【0369】上記したように、式(1.0.0)で表される化合物の薬学的に許容可能な塩基付加塩類は、金属またはアミン、例えば、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミン類で形成される。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミン類は、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-D-グルカミンおよびプロケインである。

【0370】本発明の酸性化合物の塩基付加塩類は、その遊離酸形を十分な量の所望される塩基と接触させて慣用的な方法で塩を生成させることにより製造される。遊離酸形は、その塩形を酸と接触させ、慣用的な方法でその遊離酸形を単離することにより再生することができる。遊離酸形は、物理的な性質、例えば、極性溶剤中での溶解度において幾分それらの各塩形と異なるが、にもかかわらず、その塩類は、本発明の目的に対し、それらの各遊離酸形と等価である。

【0371】本発明の化合物がこのような薬学的に許容可能な塩類を形成することのできる2つ以上の基を含有する多重塩形も本発明の範囲内に含まれる。典型的な多重塩形の例としては、酒石酸水素塩、ジ酢酸塩、ジフマル酸塩、ジメグルミン、ジホスフェート、ジナトリウムおよびトリ塩酸塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0372】上記に照らし、本発明で使用される“薬学的に許容可能な塩”という表現は、その塩形で使用され

る式(1.0.0)で表される化合物を含む活性な成分を意味することを意図し、特に、前記塩形は、前記活性な成分に、前記活性な成分の遊離形または先に使用した前記活性成分の若干のその他塩形と比較して、薬物動態学的特性の改善を与える。前記活性成分の薬学的に許容可能な塩形は、また、最初に、前記活性成分に、先に有しなかった望ましい薬物動態学的特性を与え、前記活性成分の体内におけるその治療活性に関して薬力学に積極的にさえ影響を及ぼしうる。

【0373】有利に影響を及ぼす前記活性成分の薬物動態学的特性としては、例えば、前記活性成分が細胞膜を横切って輸送される方式、したがって、それが前記活性成分の吸収、分配、生物学的変換および分泌に直接および積極的に影響を及ぼす方式が挙げられる。医薬組成物の投与ルートが重要であるものの、種々の解剖学的、生理学および病理学的因子が生物学的利用性に重大な影響を及ぼすが、前記活性成分の溶解度は、通常、使用されるその個々の塩形の特徴に依存する。さらに、当業者であれば、理解されるであろうが、前記活性成分の水溶液は、処置される患者の体内への前記活性成分の最も早い吸収を生ずるものの、油性溶液および懸濁液ならびに固体剤形は、前記活性成分のあまり早くない吸収を生ずるであろう。

【0374】式(1.0.0)で表される活性成分の経口摂取は、安全性、便宜上および経済的な理由により、投与の最も好ましいルートであるが、このような経口剤形の吸収は、物理的な特性、例えば、極性、胃腸粘膜の刺激により生ずる嘔吐、消化酵素による分解および低いpH、食物または他の薬剤の存在での不規則な吸収または振せん麻痺(propulsion)、および、粘膜、腸内フローラまたは肝臓の酵素による代謝により悪影響を及ぼしかねない。前記活性成分の種々の薬学的に許容可能な塩形への配合は、経口剤形の吸収の際の上記列挙した1つ以上の問題を克服または軽減するのに有効でありうる。

【0375】本明細書に記載した方法に従い製造される式(1.0.0)で表される化合物は、有機化合物の製造において当化学者に公知のいずれかの通常的手段により最終的に生成する反応混合物から分離することができる。一度分離された前記化合物は、公知の方法により精製することができる。分離および精製的手段として種々の方法および技術を使用することができ、これらの手段としては、例えば、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフィー、分取用薄層クロマトグラフィーおよび溶剤抽出が挙げられる。

【0376】7.1 立体異性体

式(1.0.0)の範囲に入る化合物は、その構成原子が同一の結合性を有するにもかかわらず、2つ以上の異なる方法で空間に配列されることができうることであ

る。したがって、前記化合物は、立体異性体の形で存在する。Cis-trans異性は、立体異性のほんの1つのタイプである。立体異性体が相互に重ね合わせることでできない鏡像である場合、それらは、それらの構成する構造において1つ以上の不斉炭素原子が存在するので、キラリティまたは対称性を有するエナンチマーである。エナンチマーは、光学的に活性であり、したがって、それらは、偏光面を反対方向にであるが等しい量だけ回転させるので、識別可能である。

【0377】式(1.0.0)で表される化合物に2つ以上の不斉炭素原子が存在する場合、各前記炭素原子には2つの可能な配置が存在する。例えば、2つの不斉炭素原子が存在する場合、4つの可能な立体異性体が存在する。さらに、これらの4つの可能な立体異性体は、相互に異なる6つの可能な立体異性体対に配列させることができる。2つ以上の不斉炭素を有する分子対がエナンチマーであるためには、それらは、不斉炭素ごとに、異なる配置を有する必要がある。エナンチマー関係でないこれら対は、異なる立体化学的關係を有し、ジアステレオマー関係と称される。エナンチマー関係ではない立体異性体は、ジアステレオ異性体、さらに一般的には、ジアステレオマーと称される。

【0378】式(1.0.0)で表される化合物の立体化学のこれら周知の様子は、全て、本発明の一部であると考えられる。本発明の範囲内には、かくして、立体異性体である式(1.0.0)で表される化合物が含まれ、これらがエナンチマーである場合には、個々のエナンチマー；前記エナンチマーのラセミ混合物；ラセミ混合物に見られる前記エナンチマーの量比とは異なる量比の前記エナンチマーを含有する人工の、すなわち、製造された混合物が含まれる。式(1.0.0)で表される化合物がジアステレオマーである立体異性体を含む場合、個々のジアステレオマーおよびそのいずれかの量比の前記ジアステレオマーのいずれか2つ以上の混合物も前記化合物の範囲に含まれる。

【0379】例として、式(1.0.0)で表される化合物中に1つの不斉炭素原子が存在する場合、その(-)(R)および(+)(S)エナンチマーが生じ；治療学的に活性かつ本明細書でさらに説明する病気および状態を治療または予防するのに有用なその全ての薬学的に許容可能な塩形、プロドラッグおよび代謝物が前記化合物の範囲内に含まれる。式(1.0.0)で表される化合物が(-)(R)および(+)(S)エナンチマー形で存在する場合において、治療学的な活性の全て、実質的に全て、または、顕著な関与が前記エナンチマーの1つのみに存在し、および／または、望ましくない副作用が前記エナンチマーの1つのみに存在する場合には、(+)(S)エナンチマーまたは(-)(R)エナンチマー単独が前記化合物の範囲内に含まれる。両エナンチマーの生物活性間に実質的に差が存在

しない場合には、ラセミ混合物として、またはそのいずれかの見合った量比の非ラセミ混合物として一緒に存在する(+)(S)エナンチマーおよび(-)(R)エナンチマーもさらに式(1.0.0)で表される化合物の範囲内に含まれる。

【0380】例えば、かく存在する式(1.0.0)で表される化合物のエナンチマーの対または組の特異な生物学的活性および／または物理的および化学的特性は、最終治療生成物を構成する一定量比での前記エナンチマーの使用を示唆するであろう。例として、1対のエナンチマーが存在する場合、それらは、例えば、90%(R)-10%(S)；80%(R)-20%(S)；70%(R)-30%(S)；60%(R)-40%(S)；50%(R)-50%(S)；40%(R)-60%(S)；30%(R)-70%(S)；20%(R)-80%(S)；および、10%(R)-90%(S)の比率で使用することができる。かく存在する式(1.0.0)で表される化合物の種々のエナンチマーの特性を評価した後、最終治療生成物を構成するであろうある種の所望される特性を有する前記エナンチマーの1つ以上の見合った量は、直接測定することができる。

【0381】7.2 同位体

さらにその同位体標識した形も式(1.0.0)で表される化合物の範囲内に含まれると考えられる。式(1.0.0)で表される化合物の同位体標識した形は、前記化合物の1つ以上の原子が通常天然に見られる前記原子の原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する1個または複数の原子により置換されている以外は、前記化合物と同一である。容易に市販入手可能であり、かつ、十分に確立された方法に従い式(1.0.0)で表される化合物に組込むことのできる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が挙げられ、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl である。式(1.0.0)で表される化合物；そのプロドラッグ；または、上記した同位体か、および／または、本発明の範囲内に入ると考えられる他の原子の同位体のいずれかの1つ以上を含有する薬学的に許容可能な塩。

【0382】式(1.0.0)で表される同位体標識した化合物は、数多くの有益な方法で使用することができる。例えば、式(1.0.0)で表される同位体標識した化合物、例えば、 ^3H または ^{14}C のような放射活性同位体を組込まれた同位体標識化合物は、薬剤および／または基質組織分布検定において有用であろう。これら放射活性同位体、すなわち、トリチウム(^3H)および炭素-14(^{14}C)は、それらの製造容易性および高い検出性により特に好ましい。より重い同位体、例えば、ジューテリウム(^2H)の式(1.0.0)で表される化

合物への組込みは、前記同位体標識した化合物の代謝安定性がより大きいことに基き、治療有益性を提供するであろう。代謝安定性がより大きいことは、インビボ半減寿命の増大または投薬必要量の減少に直接言い換えられ、これは、大部分の状況下で、本発明の好ましい実施態様を構成するであろう。式(1.0.0)で表される同位体標識した化合物は、通常、本明細書の合成スキームおよび関連の説明、実施例および製造例に開示した方法を実施し、その対応する同位体標識されていない試薬を容易に入手可能な同位体標識した試薬と置換することにより製造することができる。

【0383】ジューテリウム(^2H)は、また、1次速度論的効果により前記化合物の酸化代謝を操作する目的のために、式(1.0.0)で表される化合物に組込むことができる。1次速度論的同位体効果は、同位体核の置換により生ずる化学反応速度の変化であり、したがって、これは、前記同位体置換に続く共有結合形成のために必要とされる基底状態のエネルギーの変化により生ずる。より重い同位体の置換は、通常、化学結合のための基底状態エネルギーの低下を生じ、それにより、律速結合開裂段階についての速度低下を生ずる。結合開裂事象が多生成物反応座標に沿ってとうげ点またはその近傍で生ずる場合、生成物分布比は、実質的に変化する。例として、ジューテリウムを交換不能な部位で炭素原子に結合させる時、速度差 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=2-7$ が典型的である。この速度の差を、首尾よく、式(1.0.0)で表される酸化しやすい化合物に適用すると、前記化合物のインビボ特性に劇的な効果を及ぼし、薬物動態学特性の改善をもたらす。

【0384】治療剤の発見および開発において、当業者であれば、望ましいインビトロ特性を維持しつつ、薬物動態学的パラメータを最適化しようと研究するであろう。薬物動態学的特性の乏しい多くの化合物は、酸化代謝を受けやすいので難しい。現在使用しうるインビトロ肝ミクロソーム検定は、酸化代謝の過程について貴重な情報を提供し、したがって、これは、このような酸化代謝に対する抵抗を介して安定性の改善された式(1.0.0)で表されるジューテリオ化された化合物の合理的な工夫を可能とする。式(1.0.0)で表される化合物の薬物動態学的特徴における有意な改善が、それにより、達成され、インビボ半減寿命($t/2$)、最大治療効果(C_{max})の濃度、用量応答曲線下の面積(AUC)およびFの増加に関して；および、クリアランス、用量および製品コストの低下に関して定量的に表現することができる。

【0385】上記の例として、酸化代謝のために多数の潜在的な部位、例えば、ベンジル水素原子、窒素原子に対して α の水素原子を有する式(1.0.0)で表される化合物は、前記水素原子の幾つか、大部分または全部がジューテリウム原子で置換されるように、水素原子が

ジューテリウム原子により置換されている種々の組合せの一連の類縁体として製造される。半減寿命の測定は、酸化代謝に対する抵抗性の改善の度合いの適当かつ正確な測定を提供する。このように、親化合物の半減寿命は、このようなジューテリウム-水素置換の結果として100%ほども拡張することができることが測定されている。

【0386】式(1.0.0)で表される化合物のジューテリウム-水素置換は、また、望ましくない毒性代謝物を減らすかまたはなくすように、親化合物の代謝特性において有利な変換を達成するために使用することができる。例えば、毒性代謝物が酸化的炭素-水素(C-H)結合切断を介して生ずる場合、ジューテリオ化された類縁体は、特定の酸化が律速段階である場合にさえ、当然のことながら、望ましくない代謝物の生産を非常に減少させるかまたはなくさせることが期待される。

【0387】ジューテリオ-水素置換に関する当分野の状態に関するさらなる情報は、例えば、Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55 3992-3997, 1990; Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987; Foster, Adv. Drug Res. 14 1-40:1985; Gillette et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994; および, Jarman et al., Carcinogenesis 16(4) 683-688, 1993に見ることができる。

【0388】8.0 治療用途および臨床目的

以下の記載は、式(1.0.0)で表される化合物が用いられ、適用可能な治療用途に係り、このような治療用途に付随する臨床目的の説明に係る。種々のインビトロ検定および動物モデル実験についての開示もまた記載され、これらは、式(1.0.0)で表される化合物の治療有用性を定義および立証するのに十分なデータを提供することができる。

【0389】式(1.0.0)で表される化合物の治療有用性は、本明細書で記載する病気または状態に苦しめられ、したがって、このような処置の必要性を有する患者に適用可能である。有益な結果は、動物またはヒトのいずれかに投与する治療である。本明細書で使用する“動物”および“複数の動物”という用語は、動物界の他の員に対してヒトを指す目的のためだけに使用する。式(1.0.0)で表される化合物は、哺乳動物、特に、ヒトの処置における治療用途を有する。哺乳動物類(Mammalia)の主たる亜類は、全て、本明細書に記載の治療処置を受ける限り本発明の範囲に含まれる。哺乳動物は、ヒトのペットとしての価値を有し、したがって、処置の対象となりやすい。これは、特に、哺乳動物の犬および猫群に適用される。その他の家畜動物も貴重

であり、本発明に従うそれらの処置は、経済的な悪影響を考慮して、本明細書に記載の病気および状態を処置しない傾向にある。これは、特に、哺乳動物のウマ、ウシ、ブタおよびヒツジ群に対してあてはまる。

【0390】式(1.0.0)で表される化合物は、アイソザイムのPDE4族が全ての哺乳動物の生理学において演ずる不可欠な役割ゆえに、PDE4アイソザイムを阻害し、それにより、以下にさらに記載するように、広い範囲の治療用途を有する。PDE4アイソザイムによって遂行される酵素の役割は、炎症前白血球内のアデノシン3', 5'-モノホスフェート(cAMP)の細胞内加水分解であり、したがって、cAMPは、体内における多数のホルモンの効果を媒介する責務を負い、したがって、PDE4阻害は、種々の生理学的プロセスで有意な役割を演ずる。種々の炎症性細胞応答に及ぼすPDE阻害剤の効果を記載した当分野における専門書が存在し、PDE阻害剤の効果としては、cAMP上昇以外に、好酸球、好中球および単核細胞における、スーパーオキシド生産、脱顆粒、走化性および腫瘍壊死因子(TNF)放出の阻害が挙げられる。

【0391】PDE4は、最初、1985年に同定され(Nemoz et al., Biochem. Pharmacol. 34:2997-3000, 1985)、PDE4阻害剤ロリプラムおよびデンプフィリンが、初期、中枢神経系適応症、例えば、うつ病についての臨床試験で研究された。続いて、PDE4が炎症性白血球における主要なホスホジエステラーゼであることが確立された。それらのmRNAの存在により決定されるように、PDE4の4つの亜型、すなわち、PDE4A、PDE4B、PDE4CおよびPDE4Dがヒト組織において広範に分布する。PDE4Dは、腎臓、胸腺、小腸および結腸組織において発現され、脳、肺、骨格筋、前立腺および末梢血液白血球(PBL)組織において強く発現される。それは、心臓、胎盤、肝臓、脾臓、脾臓、睪丸および卵巣組織において弱くのみ発現される。PDE4AおよびPDE4Bは、また、脳および骨格筋組織において強く発現され、胎盤、肝臓および卵巣組織において弱くのみ発現される。PDE4Cは、同様に、骨格筋組織において強く発現され、また、卵巣において弱く発現される。PDE4Cは、通常、上記した組織の大半において検出不能である。

【0392】アイソザイムのPDE4族は、慢性炎症疾患に関連する細胞型において見られるホスホジエステラーゼの優占形であり、骨髄由来細胞型のうち、血小板のみがPDEを発現しない。PDE4は、免疫細胞および炎症細胞において主要なcAMP代謝酵素であり、気道平滑筋における2つの主要cAMP代謝酵素のうちの1つである。PDE4は、専ら、好中球、好酸球、好塩基球および単核細胞に存在するものの、マクロファージにおいてPDE3およびPDE1活性、Tリンパ球に

おいてPDE7活性がまた立証されている。PDE阻害剤の有益な抗炎症効果が、インビトロ実験を使用して、これまでに立証されており、インビトロ実験は、このような化合物がヒト単核細胞、好酸球および好中球におけるスーパーオキシド生成；好塩基球、マクロファージおよび好中球におけるメディエイト放出；および、単核細胞およびマクロファージにおけるTNF α 放出を阻害することが確立されている。PDE阻害剤は、また、単核細胞および単核細胞由来のマクロファージ、肺マスト細胞、Tリンパ球、Bリンパ球、肺胞マクロファージおよび好酸球のような炎症細胞のメディエイト放出も阻害する。

【0393】有益な抗炎症効果は、また、微小血管の感作モルモットの肺への漏出の阻害；および、抗原投与の繰返しに従いヒヒ(cynomolgus monkeys)における気管支過反応性および好酸球増加症の軽減を含め、これまでに、インビボで認められている。PDE4阻害剤が単核食細胞からのTNF α 放出を強力に抑制することもまたこれまでに立証されている。

【0394】8.1 ぜん息

式(1.0.0)で表される化合物の範囲内のこの型を有するPDE4阻害剤で処置可能な最も重要な呼吸疾患の1つは、ぜん息であり、慢性的であり、世界中で出くわす増大しつつある一般的な疾患であり、良くなったり悪くなったりする可逆的な気道閉塞、気道過反応性および炎症を特徴とする。ぜん息の原因は、まだ、定まっていないが、ぜん息の最も一般的な病的発現は、気道の炎症であり、これは、軽いぜん息の患者の気道においてさえ、有意でありうる。気管支バイオプシーおよび洗浄研究に基き、ぜん息がマスト細胞、好酸球およびTリンパ球による患者の気道への浸潤を含むことが明瞭に示されている。アトピー性ぜん息剤での肺胞洗浄(BAL)は、インターロイキン(IL)-3、IL-4、IL-5の活性化；および、Tヘルパー2(Th-2)様T細胞集団の存在を示唆する顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の活性化を示している。

【0395】式(1.0.0)で表される化合物は、ヒト好酸球においてPDE4を阻害し、したがって、アトピー性ぜん息および非アトピー性ぜん息の処置において有用である。“アトピー”という用語は、一般的な環境抗原に対するタイプI(即)過感作性反応の発現に向けての遺伝的個体素因を称す。最も一般的な臨床発現は、アレルギー性鼻炎であり、気管支ぜん息、アトピー性皮膚炎および食物アレルギーが生ずる頻度は少ない。したがって、本明細書で使用する“アトピー性ぜん息”という表現は、“アレルギー性ぜん息”、すなわち、感作されたヒトにおけるアレルギー発現である気管支ぜん息と同義語であることを意図する。本明細書で使用する“非アトピー性ぜん息”という用語は、その他全てのぜん

息、特に、特発性または“真の”ぜん息を称することを意図し、これは、激しい運動、刺激性の粒子、精神的なストレス等を含め、種々の因子により引き起こされる。

【0396】アトピー性ぜん息または非アトピー性ぜん息を処置するための式(1.0.0)で表される化合物の使用は、以下に記載するPDE阻害、好酸球活性化阻害のモデル；および、細胞浸潤モデルにより確立および立証されている。

【0397】PDEアイソザイムの阻害一式(1.0.0)で表される化合物がPDE4を選択的に阻害する能力は、ヒトPDE阻害検定により立証されている。この検定においては、アイソザイム標本は、全て、ヒト源に由来する。PDE3およびPDE4標本は、血小板中におけるPDE3アイソザイムおよび好中球におけるPDE4アイソザイムの優占性を利用することにより得られる。以下の技術が用いられる。クエン酸を加えたヒト血液を収集し；好中球は、デキストラン沈降；密度勾配遠心分離；および、赤血球の低張性細胞溶解により分離する。同源からのヒト血小板をPBS(NaCl 140 mM, KCl 2.7 mM, KH_2PO_4 1.5 mM, Na_2HPO_4 8.1 mM, pH 7.4)で洗浄する。以下のプロテアーゼ阻害剤溶液：5 $\mu\text{l}/\text{ml}$ のフェニルメチルスルホニルフルオライド(2-プロパノール中7 mg/ml)、1 $\mu\text{l}/\text{ml}$ ロイペプチンおよびペプスタチンA(エタノール中、各1 mg/ml)を含有する10 mlの緩衝液(0.24 M シュークロース、1 mM EDTA、1 mM ジチオスレイトール、10 mM トリスHCl、pH 7.4)に懸濁させる。4℃で15秒間の音波処理後、均質物を遠心分離する(2200 g)。ペレットを10 mlの緩衝液に再懸濁後、音波処理を繰返す。収集した上澄み液を-20℃で貯蔵する。

【0398】その他のアイソザイムは、当分野で文献記載のクロマトグラフィー法を使用して一部精製され；PDE1およびPDE5は、ヒト肺から得られ、PDE2はヒト血小板から得られる。PDE活性は、Thompson et al., Nucleotide Res., 10 69-92, 1979に記載されているイオン交換カラム法を使用し、基質(PDE3およびPDE4)としての1 μM [^3H] -環式AMP、もしくは、0.5 μM のカルシウム、0.125 μM のカルモジュリンおよび1.0 μM [^3H] -環式AMP(PDE1)、または、100 μM [^3H] -環式AMP(PDE2)、あるいは、1.0 μM [^3H] -環式GMP(PDE5)を用いて；種々の濃度の式(1.0.0)で表される試験物質の存在および不在で検定される。

【0399】この試験方法においては、式(1.0.0)で表される化合物は、PDE4を優占的に阻害し、PDE1、PDE2、PDE3およびPDE5については比較的小さい阻害効果を有する。

【0400】式(1.0.0)で表される化合物の選択

的なPDE4阻害活性も、また、当分野公知の方法に従い5つの異なるPDEアイソザイムのバッテリー(battery)を使用して測定することができる。種々のアイソザイム源として使用される組織としては、以下の：PDE1B-豚の大動脈；PDE1C-モルモットの心臓；PDE3-モルモットの心臓；PDE4-ヒト単核細胞；および、PDE5-犬の気管小枝が挙げられる。PDEs 1B、1C、3および5は、慣用的なクロマトグラフィー技術を使用して一部精製される；Torphy and Cieslinski, Mol. Pharmacol., 37 206-214, 1990. PDE4は、アニオン交換クロマトグラフィー、続く、ヘパリン-セファロスクロマトグラフィーの逐次使用により速度論的に均質に精製される；Torphy et al., J. Biol. Chem., 267 1798-1804, 1992. PDE活性は、上記列挙した論文に記載されているTorphyおよびCieslinskiのプロトコルを使用して検定される。

【0401】U-937細胞；大量のPDE4を含有することが知られているヒト単核細胞系統を使用することにより、無傷の組織中でcAMP蓄積を増大する式(1.0.0)で表されるPDE4阻害化合物の能力を評価することもまた可能である。無傷の細胞におけるPDE4阻害活性のレベルを評価するためには、非分化U-937細胞(ほぼ 10^5 細胞/反応管)を1 mlに対する種々の濃度(0.01~1000 μM)のPDE阻害剤とさらなる4 mlに対する1 μM のプロスタグランジン E_2 とでインキュベートする。細胞は、17.5%の過塩素酸の添加により反応を開始した後5 mlに溶解され、pHは、1 Mの KCO_3 の添加により中性レベルまで移動され、cAMP含量は、RIAにより評価される。この検定についての概略的プロトコルは、Brooker et al., "Radioimmunoassay of cyclic AMP and cyclic GMP," Adv. Cyclic Nucleotide Res., 10 1-33, 1979に記載されている。

【0402】アレルギー性ヒヒ(*Cynomolgus Monkeys*)における肺炎症-誘発される回虫(*Ascaris*)抗原を阻害する式(1.0.0)で表される化合物の能力は、炎症細胞において、この方法で評価されるヒヒ対象からの気管支肺胞浸潤液含量を増大させる。交差型デザインを使用して、8-10の回虫感作性ヒヒをビヒクルまたは薬剤で処置する。適当な前処理時間で、各サルは、麻酔され(ケタミン 10 mg/kg + キシラジン 1 mg/kg, i. m.)、カフされた気管内挿入管を挿入される。気管支肺胞浸潤(BAL)は、気管挿入管を介して挿入され、かつ、三世代~五世代の気管支にウエッジされた小児科用光ファイバー気管支化鏡を通して供給されるリン酸塩緩衝され

たサリン (PBS) の 15 ml 洗浄液を 1 回使用して行う。浸潤液は、緩やかに吸引され、シリンジに収集される。BAL が完了した後、各動物は、先の実験で測定された呼吸システム抵抗の倍の濃度の各回虫エアロゾル (*Ascaris suum aerosol*) に 2 分間暴露される。各サルは、その檻に戻され、24 時間後、肺の反対側に、15 ml の PBS を使用して第 2 の浸潤を行う。最初の試験後 1 週間では、対照サルおよび処置サルは、あべこべであり、実験を繰返す。各白血球型のパーセント組成を測定するために、 $2 \times 150 \mu\text{l}$ の浸潤液を Cytospin 遠心分離機内 500 rpm で 2 分間遠心分離することにより、各サル BAL 試料から 2 つのスライドを得る。スライドは、分化細胞計算のために Diff-Quick で染色し、細胞は、標準形態判定基準により同定する。BAL 液 1 ミリリットル当たりの合計白血球数は、 $20 \mu\text{l}$ の試料を 20 ml アイソトン (Isoton) に希釈し、3 滴のザボグロビンを加えて、赤血球を溶解させ、コールターカウンター (Coulter Counter) を使用して試料を読み取ることににより測定される。気管支肺浸潤における好酸球、サイトカインまたはメディエタレベルの増大比率間の比較は、抗原投与前対抗原投与 24 時間後、薬剤処置のあるなしでなされる。

【0403】上記試験モデルにおいて、本発明の治療剤の組合せは、 $0.001 \sim 0.1 \text{ mg/kg i.t.}$ 、もしくは $0.01 \sim 10.0 \text{ mg/kg p.o.}$ 、または $0.001 \sim 0.1 \text{ mg/kg i.t.}$ の範囲の投薬で抗炎症活性を示す。

【0404】霊長類の使用に基くもう 1 つの有用な検定は、Turner et al., "Characterization of a primate model of asthma using anti-allergy/anti-asthma agents," *Inflammation Research* 45: 239-245, 1996 に記載されている検定である。

【0405】抗炎症活性—式 (1.0.0) で表される化合物の抗炎症活性は、ヒトの全血におけるセファデックスビーズ刺激 LTE4 生産により測定される好酸球活性化の阻害によって立証される。LTE4 についての全血検定は、セファデックスビーズを刺激剤として使用する。検定の前日、シグマコート (Sigma, Cat # SL-2) でガラス管をシリコン化させる。血液を取出す前に、化合物を DMSO 1000X に希釈し、 $1 \mu\text{l}$ の DMSO または化合物のいずれかを、各々、それぞれのチューブに加え、チューブラックを 37°C の水浴に入れる。血液をヘパリンで処理したバキュテナチューブ #6480 (143 USP 単位ナトリウムヘパリン、10 ml) に入れた。10 本のチューブ = 100 ml の血液。血液チューブを 2 つの 50 ml コニカルチューブに

プールする。DMSO または化合物を入れた各シリコン化したチューブに全血 1 ml を加え、攪拌し、 37°C で 15 分間インキュベートする。セファデックス G-15 ビーズ (Pharmacia, Cat # 17-0020-01) 懸濁液を調製するために、3.3 g のセファデックス G-15 を加え、100 ml ビーカー中 20 ml の PBS と混合し、ついで、マグネチックスターラーのバーで混合する。15 分後、LTE4 放出のためのベースライン値を与えるセファデックス以外の各チューブに $100 \mu\text{l}$ のセファデックス G-15 ビーズを加える。 37°C で 90 分間攪拌し、インキュベートする。90 分間のインキュベーションの終了時に、 $20 \mu\text{l}$ の 15% EDTA を加え、攪拌し、1000 rpm で 5 分間遠心分離する。ついで、分析用に血漿試料を取り出し、保存する。LTE4 レベルは、カイマンのシステイニル-LTE ELISA キット (Cat # 520501) により測定される。パーセント阻害は、 $100 \times 1 - (\text{薬剤処理される試料中の LTE4 濃度} \div \text{薬剤処理されない対照試料中の LTE4 濃度})$ として計算される。

【0406】式 (1.0.0) で表される化合物は、上記試験法において、 $0.0001 \mu\text{M} \sim 0.5 \mu\text{M}$ の範囲の濃度で活性であり、好ましい実施態様は、 $0.5 \text{ nM} \sim 20 \text{ nM}$ の範囲の濃度で活性である。

【0407】上記より、式 (1.0.0) で表される化合物は、気道閉塞を含め、炎症性または閉塞性気道疾患またはその他の状態の処置について有用である。特に、式 (1.0.0) で表される化合物は、気管支ぜん息の処置に有用である。

【0408】それらの抗炎症活性、それらの気道過反応性に及ぼす影響およびそれらの PDE アイソザイム阻害に関連する特性、特に、選択的な PDE 4 阻害剤としての特性を考慮すると、式 (1.0.0) で表される化合物は、閉塞性または炎症性気道疾患の処置、特に、予防処置に対して有用である。かくして、長期間にわたる継続的かつ規則的な投与により、式 (1.0.0) で表される化合物は、結果として閉塞性または炎症性気道疾患に至る気管支収縮またはその他の症状発作の再発に対する進んだ保護を提供するのに有用である。式 (1.0.0) で表される化合物は、また、このような病気の基礎となる状態の調節、改善または逆転のために有用である。

【0409】それらの気管支拡張活性に関して、式 (1.0.0) で表される化合物は、気管支拡張剤として、例えば、慢性または急性の気管支収縮の処置において、および、閉塞性または炎症性気道疾患の症状の治療について有用である。

【0410】閉塞性または炎症性気道疾患に関する本明細書および請求項全体を通して使用される“処置 (treatment)” および “処置すること (treating)” という語は、したがって、療法の予防かつ症

状モードの両方を包含すると理解するべきである。

【0411】上記説明にかんがみ、本発明は、また、哺乳動物における気道過反応性の処置のための方法；哺乳動物で気管支拡張を行う方法；および、特に、その必要のある哺乳動物対象において、閉塞性または炎症性の気道疾患、特にぜん息を、処置する方法に関し、この方法は、前記対象哺乳動物に式(1.0.0)で表される化合物の有効な量を投与することを含む。

【0412】本発明が適用される閉塞性または炎症性気道疾患としては、ぜん息；じん肺；慢性好酸性の肺炎；慢性閉塞性の気道または肺疾患(COADまたはCOPD)；および、成人の呼吸窮迫症候群(ARDS)；ならびに、他の薬剤療法、例えば、アスピリンまたは β -アゴニスト療法に起因する気道過反応性の悪化が挙げられる。

【0413】式(1.0.0)で表される化合物は、病態生理学障害により生ずる内因性ぜん息、環境における若干の因子により生ずる外因性ぜん息および未知または不顕性の原因を有する特発性のぜん息を含め、いかなる型、病因または病原をも有するぜん息の処置に有用である。式(1.0.0)で表される化合物は、アレルギー性(アトピー性/気管支/IgE-媒介)ぜん息の処置に有用であり；それらは、例えば、気管支性ぜん息、気腫性ぜん息、運動誘発性ぜん息、作業性ぜん息を含め、非アトピー性ぜん息；微生物、特に、細菌、真菌、原生動物またはウイルス感染に続発する感染性ぜん息；および、その他の非アレルギー性ぜん息、例えば、引き始めのぜん息(ハハゼイゼイという乳児症候群)の処置においても十分に有用である。

【0414】式(1.0.0)で表される化合物は、さらに、例えば、アルミニウム沈着症(ボーキサイト労働者症)；炭粉症(坑夫ぜん息)；石綿沈着症(蒸気管取り付け工ぜん息)；石粉症(火打ち石症)；ダチョウの羽毛からの塵芥を吸入することによって生ずる睫毛脱落症；鉄粒子の吸入によって生ずる鉄症；珪肺症(研ぎ師症)；綿線維沈着症(綿ごみぜん息)；および、タルクじん肺症を含め、いかなる型、病因または病原をも有するじん肺症の処置において有用である。

【0415】8.2 慢性の肺動脈閉塞疾患(COPD)

式(1.0.0)で表される化合物は、なおさらに、慢性気管支炎、肺気腫またはそれに関連する呼吸困難を含め、COPDまたはCOADの処置に有用である。COPDは、不可逆的進行性の気道閉塞を特徴とする。慢性気管支炎は、大きな軟骨性の気道における粘膜下組織の粘液分泌腺の肥厚および肥大に関連する。ゴブレット細胞過形成、粘膜および粘膜下組織の炎症細胞浸潤、水腫、線維症、粘液栓および平滑筋の増大は、全て、末端および呼吸細気管支において見られる。小気道は、気道閉塞の主要部位であることが知られている。気腫は、肺

胞壁の破壊および肺弾性の喪失を特徴とする。COPDの発生率に結びつけられる多数の危険因子もまた確認されている。喫煙とCOPDとの結びつきは、十分に確立されている。その他の危険因子としては、石炭塵芥に対する暴露および種々の遺伝子因子が挙げられる。Sandford et al., "Genetic risk factor for chronic obstructive pulmonary disease," Eur. Respir. J. 101380-1391, 1997参照。COPDの発生率は、増加しつつあり、それは、工業国の人口について有意な経済的負担を表す。COPDは、また、それ自体、臨床的には、身体障害を伴わない単なる慢性気管支炎から慢性の呼吸不全を伴う重度の身体障害の患者まで広範な変動を有することを表す。

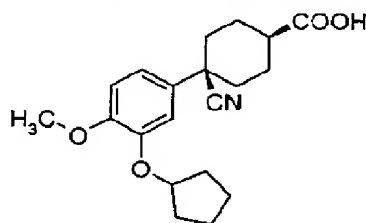
【0416】COPDは、ぜん息の場合のように、気道の炎症を特徴とするが、炎症細胞は、好酸球よりもむしろ患者の好中球の気管支肺胞洗浄液および痰中に認められる。炎症メディエタのレベルの上昇は、IL-8、LTB₄およびTNF- α を含め、COPD患者においても認められ、このような患者の気管支の胚上皮および上皮組織は、T-リンパ球およびマクロファージにより浸潤されていることが認められている。COPD患者の症状の緩和は、 β -アゴニストおよび抗コリン作動性気管支拡張剤の使用により生ずることができるが、病気の進行は、変化しないままである。COPDは、テオフィリンを使用して処置されているが、それがCOPD患者の痰中の好中球を減少させる場合でさえ、あまり成果を納めていない。ステロイド類もまたCOPDの満足する処置剤として非常に有望性を提供していない。

【0417】したがって、COPDおよびその関連および関係する閉塞気道疾患を処置するための式(1.0.0)で表される化合物の使用は、当分野における有意な進歩を表す。本発明は、所望される治療目的が式(1.0.0)で表される化合物を利用することによって達成される方法に関しての作用のいずれか特定の様式またはいずれかの仮説に限定されない。しかし、PDE4が好中球およびマクロファージにおける優占的なPDEであることが当分野で認識されている；Chenget al., "Synthesis and in vitro profile of a novel series of catechol benzimidazoles. The discovery of potent, selective phosphodiesterase Type IV inhibitors with greatly attenuated affinity for the [³H] roli pram binding site" Bioorg. Med. Chem. Lett. 5 1969-1972, 1995；Wright et al., "Di

fferential inhibition of human neutrophil functions: role of cyclic AMP-specific, cyclic GMP-insensitive phosphodiesterase," *Biochem. Pharmacol.* 40 699-707, 1990; Schudt et al., "Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Cai," *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 344 682-690, 1991; および、Tenor et al., "Cyclic nucleotide phosphodiesterase isozyme activities in human alveolar macrophages" *Clin. Exp. Allergy* 25 625-633, 1995. 本発明のより良い理解を提供するために、ここで、式(1.0.0)で表される化合物が好中球においてPDE4sを阻害し、その結果、走化性、活性化、結合性および脱顆粒の低下を生ずるという推論をする; Schdt et al., *Ibid.*; Nelson et al., "Effect of selective phosphodiesterase inhibitors on the polymorphonuclear leukocyte respiratory burst," *J. Allergy Clin. Immunol.* 86 801-808, 1990; および、Bloeman et al., "Increased cAMP levels in stimulated neutrophils inhibit their adhesion to human bronchial epithelial cells," *Am. J. Physiol.* 272 L580-587, 1997. 式(1.0.0)で表される化合物が末梢血液好中球においてPDE4sにより媒介されるスーパーオキシドアニオン生成を低下させ、それらがPDE4sにより媒介されるロイコトリエン合成を調節するということもまた推論される; Wright et al., *Ibid.*; Schdt et al., *Ibid.*; Bloeman et al., *Ibid.*; Al Essa, et al., "Heterogeneity of circulating and exudated polymorphonuclear leukocytes in superoxide-generating response to cyclic AMP and cyclic AMP-elevating agents: Invest

igation of the underlying mechanism," *Biochem. Pharmacol.* 49 315-322, 1995; Ottonello et al., "Cyclic AMP-elevating agents down-regulate the oxidative burst induced by granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in adherent neutrophils," *Clin. Exp. Immunol.* 101 502-506, 1995; および、Ottonello et al., "Tumor necrosis factor alpha-induced oxidative burst in neutrophils adherent to fibronectin: effects of cyclic AMP-elevating agents," *Br. J. Haematol.* 91 566-570, 1995. 式(1.0.0)で表される化合物がCD11b/CD18発現を阻害することがさらに推論される; Berends et al., "Inhibition of PAF-induced expression of CD11b and shedding of L-selectin on human neutrophils and eosinophils by the type-IV selective PDE inhibitor, rolipram," *Eur. Respir. J.* 10 1000-1007, 1997; および、Derian et al., "Inhibition of chemotactic peptide-induced neutrophil adhesion to vascular endothelium by cAMP modulators," *J. Immunol.* 154 308-317, 1995. 式(1.0.0)で表される化合物が肺胞マクロファージPDE4sを阻害し、それにより、走化性因子およびTNF- α の放出を減少させること; および、式(1.0.0)で表される化合物が炎症性サイトカインIL-10の合成を増加させ、炎症性サイトカインIL-10の単核細胞からの放出を促進し、したがって、これは、滑液単核細胞によるTNF- α 、IL-1 β およびGM-CSFの発生を減少させることができ、それにより、式(1.0.0)で表されるPDE4阻害剤の全体としての炎症特性を増大させることがなおさらに推論される; Schudt et al., "PDE isoenzymes as targets for anti-asthma drug," *Eur. Respir. J.* 8 1179-1183, 1995; および、Kambayashi et al., "Cyclic nuc

leotide phosphodiesterase Type IV participates in the regulation of IL-10 and the subsequent inhibition of TNF- α and IL-6 release by endotoxin-stimulated macrophages," J. Immunol. 155 4909-4916, 1995. PDE4阻害剤のヒト患者におけるCOPD処置のための適用は、臨床試験において立証されている。6週間1日に2回15mgの用量での上記式(0.1.9)により表されるSB-207,499による処置は、FEV₁および努力性肺活量(FVC)における増大を生ずるこ



SB-207,499

(0.1.9)

【0419】により表される。

【0420】8.3 気管支炎および気管支拡張症
式(1.0.0)で表される化合物が有する上記した特異的かつ異なる阻害活性に従い、それらは、例えば、短い重症の経過をたどり、寒冷に晒されるか、刺激物質を吸込むか、または、急性の感染により生ずる急性気管支炎；非ジフテリア性クループの形である急性喉頭気管支炎；気管支における落花生殻粒(peanut kernel)の存在によって生ずるアラキシン酸から誘発される気管支炎；豊富な粘液膿汁放出を伴う急性気管支炎の形のカタル性気管支炎；咳きの発作、乏しいかまたは豊富な吐き出しおよび肺組織における続発変化を特徴とする急性気管支炎または慢性的な一般病の発作の繰返しによる休止段階後の再発の多少とも顕著な傾向を有する気管支炎の長期継続形である慢性気管支炎；激しい咳きおよび呼吸窮迫の痙攣を特徴とするクループ性の気管支炎；粘着性の喀痰の分泌不足を特徴とする乾性気管支炎；ぜん息患者の気道感染に従う気管支痙攣症状の発現により顕著な症候群である感染性の気管支ぜん息；増殖性の咳きを伴う気管支炎である増殖性気管支炎；ブドウ球菌または連鎖球菌により生ずるブドウ球菌性または連鎖球菌性気管支炎；および、炎症が肺胞内に広がり、アワの種子のような白色がかった黄色の顆粒状態として胸膜下に目視可能なこともある小胞性気管支炎を含め、いかなる型、病因または病原をも有する気管支炎の処置において有用である。

【0421】気管支拡張症は、粘液膿性物質の喀出を伴う臭い息と発作性の咳きを特徴とする気管支の慢性的な

とが知られている；Brown, W. M., "SB-207499," Anti-inflamm. Immunomodulatory Invest. Drugs 1 39-47, 1999. SB-207,499の臨床効力は、また、FEV₁の改善の証拠を与える4週試験で；および、FEV₁の改善の証拠をこれまた与える1日に2回15mg投与を受けるCDPD患者での6週研究で立証されている；Brown, Ibid. SB-207,499は、既に、さらに上記記載されており、式(0.1.9)：

【0418】

【化131】

拡張症である。それは、均一的に管に影響を及ぼすかもしれないが、その場合には、それは、円柱状気管支拡張症と称されるが、または、それが不規則な膿嚢において生ずるかもしれないが、その場合には、それは、嚢状気管支拡張症と称される。拡張した気管支の管が末端球頭腫脹を有する時、紡錘状気管支拡張症という用語が使用される。拡張症の状態が細気管支まで拡大した場合、それは、細気管支拡張症と称される。気管支の拡張が形状において球形である場合、その状態は、嚢胞性気管支拡張症と称される。関係する感染が偶発性であり、それが喀血、すなわち、血液の喀出または血液で染まった痰の喀出を伴う場合には、乾性気管支拡張症が生ずる。乾性気管支拡張症の休止期間の間には、生ずる咳きは、非増殖的である。小胞気管支拡張症は、感染領域のリンパ系組織が非常に大きくなり、気管支管腔内への突出により、著しくねじれ、気管支を一部閉塞するかもしれない型の気管支拡張症である。したがって、式(1.0.0)で表される化合物は、それらがPDE4アイソザイムを阻害する直接的な結果として種々の上記した型の気管支拡張症の有益な処置において有用である。

【0422】気管支ぜん息、慢性気管支炎および本明細書で記載する関連した病気または疾患を処置するための気管支拡張剤または鎮痙剤としての式(1.0.0)で表される化合物の有用性は、以下のパラグラフに記載するものを含め、当分野公知の多数の異なるインビボ動物モデルの使用を通して立証可能である。

【0423】インビトロでの気管支鎮痙活性—モルモットの気管平滑筋の弛緩を生じさせる式(1.0.0)で

表される化合物の能力は、以下の試験方法において立証される。モルモット(350-500g)をナトリウムペントタル(100mg/kg i. p.)で殺す。気管を切断し、長さ2-3cmの部分を切除する。深さ3-5mmの組織の環を与えるように、これとは別の軟骨板で気管を横断面で横に切開する。基部および末梢環を捨てる。個々の環をステンレススチール支持体上に垂直に取り付け、その一方を器官浴の基部に固定し、他方を等尺性のトランスジューサに結合する。環を37℃でクレブス溶液(組成μM: NaHCO₃ 25; NaCl 113; KCl 4.7; MgSO₄·7H₂O 1.2; KH₂PO₄ 1.2; CaCl₂ 2.5; グルコース 11.7)に溶かせ、O₂/CO₂(95:5 v/v)ガスを供給する。このように調製し、1gに前負荷した環に自然な緊張を生じさせ、均衡期間(45-60m)後、鎮痙剤を加えると、一貫して弛緩する。鎮痙活性を確認するために、式(1.0.0)で表される試験化合物を生理学的食塩水に溶解させ、5m間隔で器官浴に加えていくと、累積濃度-効果曲線を与える。

【0424】上記試験モデルにおいて、式(1.0.0)で表される化合物は、0.001~1.0μMの範囲の濃度でモルモット器官環標本の濃度-相関弛緩を生ずる。

【0425】本発明の治療剤の組合せの抗炎症活性は、リポポリサッカライド(LPS)で刺激されたヒト全血中でTNF-α生産の阻害により立証される。化合物は、β-アゴニスト(10ng/ml)とインドメタシン(1μM)との存在で分析する。汚過したRPMI中200mMのHEPESの250ml検定緩衝液を調製する。以下は、室温、ベンチで行う。検定緩衝液 f. v. 40ml に対し、0.4mlのインドメタシン(保存4mM)と0.4mlのβ-アゴニスト(保存0.04mg/ml)とを添加することにより、50mlポリプロピレンチューブ中で“IP”カクテルを調製する。化合物の保存粉末をDMSOに溶かし、200mM保存溶液または60mM保存溶液を調製する。ガラスビンまたはマイクロチューブ内で8.5log階段希釈する。0.490mlの検定緩衝液と0.50mlの“IP”カクテルとを f. v. 1.0ml に対し加えた5mlポリプロピレンチューブに各化合物の希釈液0.01mlを加える。(化合物の検定 f. c. 100-0.1μM)。0.08mlのLPS(保存1mg/ml)を f. c. 2μg/ml に対する40mlの検定緩衝液に加えるようにLPS溶液を調製する。200μlのDMSOを9.8mlの検定緩衝液に加えることにより2% DMSO溶液を調製する。IPカクテル10mlを2% DMSO溶液に加える。インドメタシン検定 f. c. が1μMとなり、β-アゴニスト f. c. が10ng/mlとなるように、対照穴に対しこのカクテルを使用する。以下は、組織培養フード下で行う。U-底滅菌C

star96穴板#3790の適当な穴に希釈した化合物0.0125mlを加える。陰性の対照以外は、全ての穴に0.0125mlのLPSを加える。新鮮なヒト全血を、通常、ドナー当たり4グリーントップ(green tops)、37℃に保った滅菌ヘパリンチューブに取出す(96穴板当たり~22ml)。全血0.225mlを穴板に加える。カバーし、37℃でインキュベートし、4時間振盪する。板を2000rpmで10分間遠心分離する。ELISA標準を調製する。100μlの血清を底の平たい板に取出す。15μlを取出し、285μlのRD6希釈液を加えることにより、1:20に希釈する。-20℃で凍結させる。分析のため、解凍し、200μlをR&D Systems TNFα ELISAに加える。R&D Systems プロトコールに従いその板を処理する。SoftMax Pro. を使用して450nmで板を読み取る。IC₅₀値を測定するために、Java Fitterで分析し、解釈する。パーセント対照として表される用量応答曲線をプロットする。各化合物について、6つの三重点の最小値が生ずる。IC₅₀値は、“IC₅₀ fix both”パラメータの下Java(登録商標) Fitter 曲線適合プログラムを使用して計算する。

【0426】上記試験モデルにおいて、本発明の治療剤の組合せは、0.001~1.0μMの範囲の濃度でTNFα生成の濃度相関阻害を生ずる。

【0427】8.4 アレルギー性およびその他の型の鼻炎; 副鼻腔炎

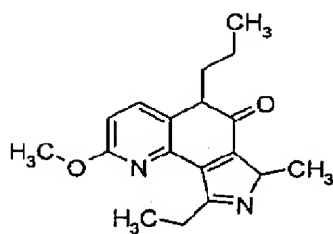
アレルギー性鼻炎は、鼻の閉塞、かゆみ、鼻水、くしゃみおよび偶発的な無嗅覚症を特徴とする。アレルギー性鼻炎は、2つの病気のカテゴリー、季節的および持続的病気に分類され、前者は、花粉またはアウトドアカビ胞子に起因し、他方、後者は、一般的なアレルゲン、例えば、室内塵ダニ、動物のふけおよびカビ胞子に起因する。アレルギー性鼻炎は、概して、早期相応答および遅延相応答を示す。早期相応答は、マスト細胞脱顆粒に伴い、他方、相応答は、好酸球、好塩基球、単核細胞およびT-リンパ球の浸潤を特徴とする。種々の炎症メディエータもまたこれら細胞により放出され、それらは、全て、遅延相応答において示される炎症に関与する。

【0428】季節的アレルギー鼻炎の特に優占形は、枯草熱であり、これは、流涙およびかゆみ、鼻粘膜の膨潤、鼻カタル、くしゃみの突然の発作を伴う急性の結膜炎を特徴とし; ぜん息症状を伴うことも多い。式(1.0.0)で表される化合物は、枯草熱の有益な処置において特に有用である。

【0429】式(1.0.0)で表される化合物が治療剤として使用されるその他の型の鼻炎としては、乾燥を特徴とする鼻粘膜の急性うっ血および続いての粘膜からの粘液分泌の増大、鼻呼吸の妨げおよび若干の苦痛を含め頭部の悪寒であるカタル性鼻炎; 粘膜および腺の消

耗を特徴とする慢性の形である萎縮性鼻炎；うみの形成を伴う慢性鼻炎である化膿性鼻炎；および、血管の緊張の一過性変化およびアレルギー性鼻炎と同じ症状を伴う透過性が軽い悪寒、疲労、怒りおよび不安のような興奮によって引き起こされる非アレルギー性鼻炎である血管運動性神経性鼻炎が挙げられる。

【0430】アレルギー性鼻炎とぜん息との間には認識されている関係が存在する。アレルギー性鼻炎は、ぜん息にしばしば付随し、アレルギー性鼻炎を処置すると、ぜん息が改善されるであろうことが立証されている。重度の鼻炎とさらに重度のぜん息との間の関係を示すために、疫学データもまた使用されている。例えば、化合物D-22888は、アレルギー性鼻炎の処置について、前臨床的開発下で、強力な抗アレルギー効果を示し、抗原投与された豚で鼻漏を阻害することが示された。Marx et al "D-22888-a new PDE4 inhibitor for the treatment of allergic rhinitis and other allergic disorders," J. Allergy Clin. Immunol. 99 S444, 1997参照。もう1つの実験化合物AWD-12,281は、アレルギー性鼻炎のラットモデルにおいて活性であることが示されている。Poppe et al., "Effect of AWD 12-281, a new selective PDE-4 inhibitor, Ioteprednol and beclomethasone in models of allergic rhinitis and airway inflammation in brown norway-rats," Am. J. Respir. Crit. Care Med. A95, 1999参照。化合物D-22888およびAWD-12,281は、既に、さらに上記説明したが、それぞれ、式(0.0.28)および(0.0.34)により表される：



D-22888

(0.0.28)

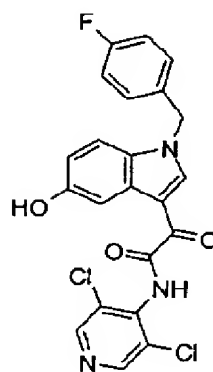
【0432】副鼻腔炎は、解剖学的に隣接し、場合によっては、病因および病原を分かち合う点で鼻炎に関連する。副鼻腔炎は、洞の炎症であり、この状態は、化膿性または非化膿性であってもよく、同様に、急性または慢性であってもよい。炎症が位置する洞に応じて、その状態は、篩骨、前頭、上顎または蝶形骨副鼻腔炎として公知である。篩骨洞は、副鼻腔洞の1つの型であり、篩骨に位置する。前頭洞は、前頭骨に位置した対をなした副鼻腔洞の1つである。上顎洞は、上顎の本体に位置した対をなす副鼻腔洞の1つである。したがって、式(1.0.0)で表される化合物は、急性または慢性の副鼻腔炎の有益な処置において有用であるが、特に、慢性の副鼻腔炎の有益な処置において有用である。

【0433】8.5 慢性関節リウマチ、変形性関節症、痛み、熱および痛風

関節炎は、関節の炎症と定義され、慢性関節リウマチは、滑膜と関節構造とにおける炎症性変化とを、およ

び、筋肉萎縮と骨の希薄化とを特徴とする、主として、関節、通常、多関節の慢性全身性疾患である。慢性関節リウマチの遅延段階は、強直および変形を特徴とする。慢性関節リウマチは、人口の1%よりも多くに影響を及ぼす未知の病因を有するクリッピング(crippling)自己免疫疾患である。

【0434】本明細書で使用する場合、“慢性関節リウマチ”と言う用語は、これらもまた式(1.0.0)で表される化合物で処置することができるので、当分野で周知の関節炎の適用可能な関連および付随形をその範囲に含むことを意図する。したがって、“慢性関節リウマチ”という用語は、炎症、感染または外傷による痛み、熱、発赤および膨潤を特徴とする関節炎である急性関節炎；痛風に伴う急性関節炎である痛風関節炎；慢性疾患、例えば、慢性関節リウマチにおける関節の炎症である慢性炎症性関節炎；骨関節炎である変形性関節炎；細菌、リケッチャー、マイコプラズマ、ウイルス、真菌ま



ロテブレドノール (AWD - 12,281)

(0.0.34)

たは寄生菌により生ずる関節炎である感染性関節炎；ライム20疾患に付随する大関節関節炎であるライム関節炎；慢性関節リウマチに見られる滑膜の増殖を伴う関節の炎症である増殖性関節炎；炎症性関節炎に付随して乾癬が生ずる症候群である乾癬性関節炎；および、椎間円板に関係する炎症である椎骨関節炎が挙げられる。

【0435】進行性関節破壊に関与する慢性関節リウマチの3つの主要な病理学的特徴は、炎症；異常細胞および体液性応答；および滑液過形成である。慢性リウマチの具体的な細胞病原としては、T-細胞および単核細胞の存在が挙げられる。T-細胞は、優占的な記憶T-細胞であり、慢性関節リウマチ患者の滑膜組織から回収される細胞および同組織に見られる単核細胞の50%までを構成し；30～50%は、抗原発現細胞であり、このことは、病気の自己免疫特性を指示する。前炎症性サイトカイン、例えば、IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-13およびTNF- α は、関節組織損傷、炎症、過形成、パンヌス形成および骨吸収に対して主に寄与する。Firestein, G. S. and Zvaifner, W. J., "How important are T-cells in chronic rheumatoid synovitis?" *Arth. Rheum.* 33 768-773, 1990参照。これは、例えば、TNF- α に対するモノクローナル抗体 (Mabs) がRA臨床試験において有望性を示したという事実によって立証されている；Maini et al., "Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α blocker) in rheumatoid arthritis (RA)," *Clin. Exp. Immunol.* 101 207-212, 1995。式(1.0.0)で表されるPDE4阻害剤は、好塩基球、好酸球およびマスト細胞を含め、種々の炎症細胞の活性を抑制するそれらの能力の結果として慢性関節リウマチの処置において有用である。式(1.0.0)で表される化合物のこれら阻害活性は、反応性酸素種；プロスタグランジン；および、炎症性サイトカイン、例えば、IL-5、IFN- γ およびTNF- α の放出を介して広範囲のインビトロ抗炎症性活性を有するとして、既に、さらに上記説明した。さらに、Cohan et al., "In vitro pharmacology of the novel phosphodiesterase Type IV inhibitor, CP-80,633," *J. Pharm. Exp. Ther.* 278 1356-1361, 1996；および、Barnette et al., "SB207499 (A rifio), a potent and selective second generation phosphodiesterase 4 inhibitor

r: In vitro anti-inflammatory actions," *J. Pharm. Exp. Ther.* 284 420-426, 1998。式(1.0.0)で表されるPDE4阻害剤は、また、家庭の塵芥ダニのような抗原を含め、多数の異なる薬剤を介して媒介されるT-細胞増殖を阻害するそれらの有効性の結果として慢性関節リウマチの処置においても有用であり、このことは、当分野で立証されている；Barnette et al., *Ibid.* 式(1.0.0)で表される化合物の単核細胞からサイトカインIL-10の放出を促進する能力は、したがって、滑液単核細胞により、TNF- α 、IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-13およびGM-CSFの発生を減少させることができ、さらに、式(1.0.0)で表されるPDE4阻害剤の全体としての抗炎症特性を増加させる；Kambayashi et al., *Ibid.* さらに、式(1.0.0)で表される化合物が刺激された単核細胞からのTNF- α 放出を阻害する能力は、抗炎症効果がTNF- α 累積の抑制に対応することを示すことのできる炎症の動物モデルと関連させることができる。1つのこのような動物モデルは、PDE4阻害剤の経口投与によりマウスにおいてLPS誘発されるTNF- α の阻害に関係する；Cheng et al., "The phosphodiesterase Type 4 (PDE4) inhibitor CP-80,633 elevates cyclic AMP levels and decreases TNF- α production in mice: effect of adrenalectomy," *J. Pharm. Exp. Ther.* 280 621-626, 1997。もう1つのこのような動物モデルは、ロリプラムの経口投与による、カラギーナンで誘発されるラットの脚水腫の阻害に関係する；Singh et al., "Synovial fluid levels of tumor necrosis factor α in the inflamed rat knee: Modulation by dexamethasone and inhibitors of matrix metalloproteinases and phosphodiesterases," *Inflamm. Res.* 46 (Suppl. 2) S153-S154, 1997。慢性関節リウマチの動物モデルは、また、PDE4阻害剤によるTNF- α のインビボ調節と慢性関節リウマチの処置におけるそれらの有用性との間の相関を立証するための目的に対して当分野で使用されている。マウスのアジュバント関節炎モデルのような急性炎症を有する動物モデルにおけるロリプラムの活性は、当分野で立証されている；Sekut et al., "Anti-inflammatory activity of phosphod

diesterase (PDE) IV inhibitors in acute and chronic models of inflammation," *Olin. Exp. Immunol.* 100 (1) 126-132, 1995. sc. または ip. 注射後、コラーゲン II 誘発関節炎 (CIA) モデルにおける病気の重度を軽減するロリプラムの能力は、当分野で立証されている; Nyman et al, "Amelioration of collagen II induced arthritis in rats by Type IV phosphodiesterase inhibitor rolipram," *Olin. Exp. Immunol.* 108 415-419, 1997. この研究において、ロリプラムについての用量処方、関節炎の発現前5日間は、毎日2回2mg/kgであり、それは、関節炎症状が現れるのを有意に遅延した。処置の停止後、試験動物は、関節炎を発現し、対照群と同一の関節炎トックスコア (top score) に達した。同様の研究において、ロリプラムは、また、関節炎が現れた時点で、毎日2回3mg/kgで投与した。この処置により、病気の発現は劇的に変化し、それにより、重度の進行は、停止され、処置の停止後でさえ、関節炎スコアは、未処置の動物で認められるレベルに到達しなかった。これらの研究者らは、また、局所リンパ節でのTNF- α およびIFN- γ mRNA発現の強い調節低下を立証することができ、このことは、ロリプラムの主要な効果が炎症プロセスのエフェクタ相に作用することを示唆する。Nyman et al. Ibid.

【0436】ヒト単核細胞によるインビトロでのTNF- α 生産の阻害一式(1.0.0)で表される化合物のヒト単核細胞によるインビトロでのTNF- α に及ぼす阻害効果は、EP 411 754 (Badger et al) およびWO90/15534 (Hanna) に記載されているプロトコルに従い測定することができる。式(1.0.0)で表される化合物のインビボ阻害活性を測定するために使用することのできる内毒素性ショックの2つのモデルもまた参考とした刊行物に記載されている。これらのモデルで使用するプロトコルは、詳述されており、試験化合物は、内因性毒素の注射により誘発されるTNF- α の血清レベルを低下させることによる陽性の結果を立証している。

【0437】選択的なPDE4阻害剤、例えば、RP73401は、病気の有意な改善、特に、動物モデル、例えば、連鎖球菌細胞壁(SCW)-誘発関節炎に関する改善のような関節破壊、滑膜炎および線維症における改善を示すことが知られている; Souness et al, "Potential of phosphodiesterase Type IV inhibitors in the treatment of rh-

eumatoid arthritis," *Drug* 1 541-553, 1998. PDE4阻害剤が病気の作用部位で陽性の効果を有するという観察は、慢性関節リウマチの処置に対して特に興味深い。例えば、RP73401は、コラーゲンII処置したマウスにおける脚関節のパンヌス/軟骨界面でTNF- α mRNA発現を低下させることが立証されている。Souness et al, Ibid. RP73401は、また、400pgの化合物t.i.d.を投与した35名の慢性関節リウマチ関節炎患者のブラシーボ制御二重盲検相II研究における慢性関節リウマチ患者で臨床的に研究されている。この化合物は、C-反応性蛋白質およびIL-6血清レベルの低下に伴う臨床的な改善に向かう陽性傾向を誘発することができた。Chikanza et al, "The clinical effects of RP73401 phosphodiesterase Type 4 inhibitor in patients with rheumatoid arthritis," *Br. J. Rheumatol* 36: Abstr. Suppl. 1, 186, 1997.

【0438】U-937細胞を使用する無傷組織におけるcAMP累積の増大の検定一式(1.0.0)で表される化合物のPDE4阻害活性を立証するのに適したもう1つの検定は、大量のPDE4を含有することが知られているヒト単核細胞系統からのU-937細胞を使用する検定である。無傷細胞におけるPDE4活性の阻害を評価するために、反応管当たりほぼ 10^5 細胞の密度で非分化のU-937細胞を試験化合物0.01~1000pMの範囲の濃度で1分間インキュベートし、1 μ MのプロスタグランジンE2を加えてさらに4分間インキュベートする。反応を開始した後5分で、17.5%の過塩素酸を加えることにより、細胞を溶解させ、その後、1Mの炭酸カリウムを加えることによりpHを中性とする。RIA技術を使用して、反応管内のcAMP含量を測定する。この検定を実施するための詳細なプロトコルは、Brooker et al, "Radioimmunoassay of cyclic AMP and cyclic GMP," *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* 10 1-33, 1979に記載されている。

【0439】痛風は、プリン代謝の疾患群を称し、完全に発現した痛風は、高尿酸血症、尿酸ナトリウム・1水和物の結晶により誘発される反回性特徴急性炎症性関節炎、肢関節内および周りにおける前記結晶結節の種々の組合せにより症状発現し、これらは、関節破壊および重度の肢体不自由および尿酸尿症を招く。リウマチ性痛風は、慢性関節リウマチの別名である。結節性痛風は、尿酸ナトリウムの痛風結節またはチョーク質結節が存在する痛風である。幾つかの治療剤、例えば、フェニ-

ルブタゾンおよびコルヒチンが痛風およびその付随炎症を治療するのに有用であり；他方、その他の治療剤、例えば、スルフィンピラゾンおよびベンズプロマロンは、尿酸排泄特性のみを有する。

【0440】熱または発熱は、数多くの異なる因子のいずれか1つの結果であってもよいが、本発明に関しては、このような熱は、咽頭結膜熱またはリウマチ熱において発現するかまたは炎症の間に発現するかのいずれかである。炎症の随伴は痛みであり、慢性関節リウマチおよび痛風に苦しむ患者の関節および結合組織において特に経験する。

【0441】したがって、式(1.0.0)で表されるPDE4阻害化合物は、痛風；および、炎症を伴う熱および痛みにおいて有益な結果を生ずる。

【0442】8.6 好酸球関連疾患

式(1.0.0)で表されるPDE4阻害化合物のそれら全体の抗炎症活性の一部として好酸球活性を阻害する能力については上記した。したがって、式(1.0.0)で表される化合物は、好酸球関連疾患の治療処置において有用である。このような疾患としては、好酸球増加症が挙げられ、この疾患は、血液中の異常に大量な好酸球の形成および累積である。この疾患の名称は、“エオシン”に由来し、患者の血液における“好酸球”を容易に染色し、かくして、患者を容易に確認するフルオレッセインの臭素誘導体を含むバラ色の染色剤または染料である。本発明に従い処置することのできる具体的な好酸球性疾患は、肺浸潤好酸球増加症であり、これは、好酸球による肺細胞の浸潤を特徴とする。この疾患としては、特に、レフラー症候群が挙げられ、これは、咳き、熱、呼吸窮迫および好酸球増加症を伴う肺の一過性浸潤を特徴とする状態である。

【0443】その他の好酸球疾患としては、慢性好酸球肺炎〔これは、咳き；呼吸窮迫症；倦怠；熱；寝汗；体重の低下；好酸球増加症；および、肺末梢における非分節性非移動性浸潤を現す胸膜(chest film)を特徴とする慢性の間隙肺疾患である。〕；熱帯性肺好酸球増加症〔これは、通常、動物に感染し、局所で生ずるマレー糸状虫、パンクロフト糸状虫または糸状中属を含め、潜在性住糸状虫症の亜急性または慢性形であり、偶発性夜間ぜん息および咳きを特徴とし、好酸球増加を著しく高め、肺の網状結節性浸潤を拡散させる。〕；気管支肺炎アスペルギルス症〔これは、鼻洞および肺ばかりではなく、また、皮膚、耳、眼窩における、場合によっては、骨および髄膜における炎症性肉芽腫損傷を特徴とする病気の状態を生じ、気管支または肺空洞におけるアスペルギルスの集落形成により形成される最も一般的な型の真菌病であるアスペルギロームをもたらすアスペルギルス真菌類による気管支および肺の感染である。〕が挙げられる。

【0444】“肉芽腫性(granulomatous)”という用語は、肉芽腫を含有することを意味し、“肉芽腫(granuloma)”という用語は、単核炎症細胞のいずれかの小さな結節で定められた凝集をいうか；または、通常、リンパ球の縁により取り囲まれた上皮細胞に類似した修飾マクロファージのこのような集合をいい、一般に、損傷の周りに線維症が見られる。肉芽腫によっては、好酸球を含有する。肉芽腫形成は、種々の感染剤および非感染剤により開始される慢性の炎症性応答を表す。このような肉芽腫性状態の多く、例えば、アレルギー性肉芽腫血管炎は、また、チャーグーストラウス症候群とも称され、式(1.0.0)で表される化合物を使用して、処置可能であり、概して、好酸球増加症、肉芽腫反応、および、通常、重度のぜん息により発現される隆起肺改善が存在する全身的な壊死性脈管炎の形態である。関連する疾患は、結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa)(PAN)であり、これは、多発炎症性および動脈の破壊損傷を特徴とし、損傷を受けた器官系、特に、肺の梗塞および傷跡より生ずる徴候および症状を有する小または中程度のサイズの動脈を含め、全身的な壊死性脈管炎の形態である。本発明に従い処置することのできるその他の好酸球関連疾患は、式(1.0.0)で表されるいずれの化合物とも無関係な治療剤に対する反応によって誘発されるかまたは生ずる気道に損傷を与える疾患である。

【0445】8.7 アトピー性皮膚炎、じんま疹、結膜炎およびブドウ膜炎

アトピー性皮膚炎は、かゆみ症(pruritis)に対する低い皮膚の閾値に対して遺伝性個体素因を有する個々人に見られる慢性炎症性皮膚疾患であり、アレルギー性鼻炎、枯草熱およびぜん息を伴うことが多く、主として、特定のかゆみを特徴とする。アトピー性皮膚炎は、また、アレルギー性皮膚炎およびアレルギーまたはアトピー性湿疹とも称される。

【0446】アトピー性皮膚炎(AD)は、幼い子供において最も一般的な慢性炎症性皮膚病であり、それは、子供の人口の10%~15%に影響を及ぼす。アトピー性皮膚炎は、ぜん息およびアレルギーを伴うことが多く、したがって、それがぜん息および/またはアレルギー性鼻炎にかかった個々人に生ずることが多いので、それは、いわゆる“アトピー性三構造(atopic triad)”の構成部分として公知となっている。Leung Dym, Atopic Dermatitis: From Pathogenesis To Treatment, R. G. Landes Co., Austin, Texas, 1-226, 1996参照。したがって、アトピー性皮膚炎に随伴する免疫不全は、PDE4の阻害剤である治療剤で処置可能である。例えば、ロリプラム, Ro-201724, およびデンプフィリンは、正常な患者からおよびアトピー性皮膚炎の患者からのヒト末梢血液単核細胞(HPBM)の増殖の濃

度関連障害を生ずることが報告されている。それぞれ、Torphy et al., *Drugs and the Lung*, Eds. Page and Metzger, Raven Press, New York, 1994; および、O'Brien, *Mol. Medicine Today*, 369, 1997参照。これらの研究は、また、アトピー性皮膚炎患者からのHPBMの増殖応答が正常な対象からのHPBMにおいて観測される増殖であるよりもPDE4阻害に対してさらに感作性であることを決定した。

【0447】抗原に伴い皮膚リンパ球を発現するTh2タイプのサイトカイン分泌T細胞は、局所的なIgE応答の誘発およびこの病気における好酸球の漸増において中心的な役割を演ずる。アトピー性皮膚炎において認められる慢性的な炎症は、数種の相互依存因子、例えば、繰返しまたは持続性的のアレルゲン暴露の結果であると考えられ、これは、Th2細胞拡大を導きだす。アトピー性皮膚炎患者の血中におけるIL-4、IL-5およびIL-3レベルの増加を生ずるアレルゲン特異性T細胞の頻度の増大が存在することが立証されている。Leung Dym et al., "Allergic and immunological skin disorder," *JAMA* 278(22) 1914-1923, 1997参照。IL-4およびIL-3が血管付着分子-1 (VCAM-1)、単核細胞および好酸球の組織炎症部位への移動に関連する付着分子の発現を誘発するので、これは有意である。さらに、IL-5は、好酸球活性化の鍵となるメディエタであり、これは、アトピー性疾患の共通する特徴である。

【0448】リンパ球および好塩基球におけるcAMPの濃度の増大は、これら細胞からのメディエタ放出の減少を伴うことが長年にわたって公知であり、さらに最近、H2受容体に及ぼすヒスタミンの作用がcAMPレベルを増大し、マウスのTh2細胞におけるIL-4生産を阻害することが報告されている。したがって、アトピー性疾患、例えば、アトピー性皮膚炎においては、 β -アドレナリン作働性応答の損傷；または、白血球炎症性応答のPDE4活性の増大が存在することが推測される。cAMP応答の減少は、遺伝的基礎を有するかまたは後天的状態であるPDE4活性の増大により生ずる。

【0449】アトピー性患者からの種々の細胞型を健康なボランティアからの種々の細胞型と比較する研究が行われており、その結果は、アトピー性細胞におけるcAMP-PDE活性の増大がアトピー性皮膚炎における異常な炎症性細胞機能と免疫性細胞機能とに相関することを示している。さらに、アトピー性白血球からのPDE4酵素は、正常な白血球からのPDE4酵素よりもPDE4阻害剤に対してさらに感作性であり、14倍までの差が立証されている。Chan and Hanifi

n, "Differential inhibitory effects of cAMP phosphodiesterase isoforms in atopic and normal leukocytes," *J. Lab. Clin. Med.*, 121

(1) 44-51, 1993参照。感覚能の増大は、また、PDE4阻害剤による処理の際のアトピー性供与体からの末梢血液単核細胞の増殖阻害において見ることができる。例えば、ロリプラムは、PHA刺激正常PBMC増殖の阻害におけるよりもPHA刺激アトピー性皮膚炎増殖の阻害においてより有効であることが見出されており、それぞれ、 $IC_{50}=2600\text{ nM}$ と比較して $IC_{50}=280\text{ nM}$ である。

【0450】さらに、構造的に広範囲の選択的なPDE4阻害剤が、PAF、アラキドン酸、ザイモサン活性化血漿および皮膚アナフィラキシー蛋白質のような有効範囲の因子により媒介されたモルモットの皮膚好酸球増加症を軽減するのに有効であることが示されている。Beasley et al., "Synthesis and evaluation of a novel series of phosphodiesterase 4 inhibitor. A potential treatment for asthma," *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 8 2629-2634, 1998参照。このようなデータは、好酸球誘発皮膚疾患の処置におけるPDE4阻害剤の有用性を示す。このような処置は、局所的な投与により、例えば、臨床試験における20名の患者に8日間にわたって左右に適用した局所的なアティゾラムが試験した全ての炎症性パラメータを有効に阻害し、副作用を生ずることなく、定性的かつ定量的改善の両方を示すことが見出されている。Hanifin et al., "Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis," *J. Invest. Dermatol.* 107 51-56, 1996を参照し；および、また、Turner et al., "The in vivo pharmacology of CP-80, 633, a selective inhibitor of phosphodiesterase 4," *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 278(3) 1349-1355, 1996を参照する。

【0451】したがって、式(1.0.0)で表されるPDE4阻害剤は、上記したように、アトピー性皮膚炎の有益な処置のために有用である。式(1.0.0)で表される化合物がまた有益な結果を生む治療用途の関連領域は、じんま疹の処置においてである。じんま疹は、

細管の拡張および透過性の増大によって生ずる局在化された水腫を示す、上真皮に関する、通常、一過性の血管反応であり、丘疹またはじんま疹の発現を特徴とする。多数の異なる刺激がじんま疹反応を誘発することができ、それは、免疫媒介；免疫または非免疫機構を含みうる相補体媒介；じんま疹発生物質誘発；物理的因子誘発；ストレス誘発；または、特発性のような析出原因に従い分類することができる。その状態は、また、発作の持続期間に応じて急性または慢性と称することもできる。血管性水腫は、深部真皮または皮下もしくは粘膜下組織における同様な応答である。

【0452】式(1.0.0)で表される化合物で処置可能な最も一般的な型のじんま疹は、副交感神経または運動神経末端から放出されるアセチルコリンがマスト細胞からのメディエータの放出を誘発する非免疫性過敏性反応であると考えられ、激しい活動、ストレスまたは環境熱の状態によって引き起こされる紅斑領域によって取り囲まれた示差的な斑点状の丘疹の存在を特徴とするコリン作働性のじんま疹；冷たい空気、水または物体により析出され、2つの形態：熱、関節痛および白血球増加症を伴う常染色体優性形において、存在する損傷が紅斑、日焼け丘疹および斑点である形；通常、特発性および自己限定性であるさらに一般的な後天形の2つの形で生ずる寒冷じんま疹；迅速に吸収可能なじんま疹作動因子に暴露することによって誘発される局所または全身性の一過性丘疹および発赤応答である接触じんま疹；血管性水腫である巨大じんま疹；および、虫刺されに対して過敏反応性を示す持続性皮膚発疹である皮さいじんま疹である。

【0453】したがって、式(1.0.0)で表されるPDE4阻害剤は、上記したように、種々の型のじんま疹の有益な処置のために有用である。式(1.0.0)で表される化合物がまた有益な結果を生ずる治療用途の関連領域は、種々の眼用途にあり、特に、結膜炎およびブドウ膜炎の処置にある。

【0454】結膜は、眼けんの裏地となり、強膜の露出面を覆うデリケートな膜である。結膜炎は、概して、分泌物に伴う結膜充血からなる結膜の炎症である。結膜炎の最も一般的な型は、式(1.0.0)で表される化合物で処置可能であり、紫外光によって生ずる日射性結膜炎；寒冷またはカタルに伴われ、生々しい充血、水腫、光透過性の喪失および粘液または粘液膿性の分泌物を特徴とする急性伝染性結膜炎である急性カタル性結膜炎；急性カタル性結膜炎と同様な症状を有し、“ピンクアイ(pink eye)”とも称されるエジプトヘモフィルスによって生ずる粘液化膿性流行性結膜炎である急性接触結膜炎；枯草熱の成因であるアレルギー性結膜炎；空気伝染性アレルゲン、例えば、花粉、散粉、胞子および動物のふけによって生ずる直接型のアレルギー性結膜炎であるアトピー性結膜炎；かすかな充血および粘液分泌

物を有する温和な慢性結膜炎である慢性カタル性結膜炎；細菌またはウイルス、特に、淋菌、髄膜炎菌、肺炎球菌および連鎖球菌によって生ずる急性結膜炎であり、結膜の重度の炎症および膿の多量な分泌を特徴とする化膿性結膜炎；および、未知の原因を有し、子供、特に少年がかかり、かつ、平たい丘疹と厚い膠様渗出液とを特徴とする季節発生性の左右の結膜炎である春季結膜炎である。したがって、式(1.0.0)で表されるPDE4阻害剤は、上記したように、種々の型の結膜炎の有益な処置のために有用である。式(1.0.0)で表される化合物がまた有益な結果を生ずる治療用途の関連領域は、ブドウ膜炎の処置においてである。

【0455】ブドウ膜炎は、虹彩、毛様体および絨毛様体を含む眼の血管中央層または膜である。ブドウ膜炎は、ブドウ膜の全部または一部の炎症であり、一般に、眼のその他の膜、すなわち、強膜および角膜ならびに網膜をも同様に含む。最も一般的な型のブドウ膜炎は、式(1.0.0)で表される化合物で処置可能であり、虹彩炎、毛様体炎および虹彩毛様体炎を含め、虹彩および/または毛様体の構造に関するブドウ膜炎である前部ブドウ膜炎；ブドウ膜道のいずれかの部分、特に、後部部分のブドウ膜炎であり、リンパ球によって取り囲まれた上皮様細胞および巨大細胞の結節性集合を特徴とする肉芽腫性のブドウ膜炎；ブドウ膜の前部道部分、すなわち、虹彩および毛様体の炎症である非肉芽腫性のブドウ膜炎；関節包外レンズ手術後数週または数ヶ月に認められる交感性眼炎またはカプセルに対するその他の外傷に類似する重度の前部ブドウ膜炎であるレンズ誘発性のブドウ膜炎の1つである水晶体抗原性ブドウ膜炎；および、脈絡膜炎および脈絡網膜炎を含め眼の後部セグメントに関するブドウ膜炎である後部ブドウ膜炎である。したがって、式(1.0.0)で表されるPDE4阻害剤は、上記したように、種々の型のブドウ膜炎の有益な処置のために有用である。

【0456】8.8 乾癬

乾癬は、ポリジーン遺伝を伴う一般的な慢性落屑性皮膚症；および、微小膿瘍および海綿状膿疱を特徴とする変動過程；ならびに、種々の寸法の紅斑性乾性斑である。乾癬は、人口のほぼ2%がかかる一般的な皮膚病であり、米国においては百五十万人を上回る患者が毎年処置のために医師に相談している。乾癬は、通常、再発性であり、場合によっては、肉体を非常に衰弱させるかもしれない。乾癬の病因は、知られていないが、遺伝性の素因を有する自己免疫疾患であるようである。

【0457】乾癬は、皮膚の冒された領域における大きなT細胞浸潤に関係し、真皮においてCD4+リンパ球を有し、表皮においてCD8+リンパ球を有する。これらリンパ球は、IL-2、IFN- γ およびTNF- α を分泌し、これらは、ケラチノサイト増殖および分化を変動させる。さらに、乾癬患者の5%~10%は、乾

癰性関節炎を発現し、その症状は、慢性関節リウマチの症状に非常に類似している。PDE 4阻害剤が示す抗炎症性活性を有するスペクトルは、既に、上記考察したが、乾癬の処置においてこのような阻害剤を有益に使用可能とする。

【0458】表皮基底細胞を、原発性培養液中、PDE 4阻害剤Ro 20-1724で処理すると、cAMP濃度で3倍の増加を生ずることが立証されている。乾癬性表皮スライスおよび角化した乾癬性表皮スライスをRo 20-1724で処置すると、対照と比べてcAMP濃度の非常に顕著な上昇を生ずることもまた知られている。特に、角化した乾癬性表皮におけるcAMP濃度の1395%の増加が認められている。PDE 4阻害剤は、また、局所または全身投与により数多くのメディエータの炎症性応答を阻害することが知られている。例えば、ロリプラムは、耳当たり0.03mgほどの低い局所投与でマウスにおけるハズ油誘発耳炎症を阻害することが知られている。選択的なPDE 4阻害剤Ro 20-1724は、また、ビヒクルに対するその効力を比較する2つの二重盲検試験において検討されており、全身系または皮膚に副作用を生ずることなく乾癬損傷を改善することが知られている。

【0459】8. 9 多発性硬化症およびその他の炎症性自己免疫疾患

硬化症は、硬結(induration)または硬化(hardening)であり、特に、炎症によるおよび結合組織の形成の増加による部分の硬化ならびに介在物質を有する病気における硬化をいう。“硬化症(sclerosis)”という用語は、結合組織の沈着による神経系のこのような硬化に対して主として使用され、血管の硬化を称す。多発硬化症(MS)は、中枢神経系の白質全体にわたっての種々の寸法を有する髄鞘脱落病巣であり、場合によっては、灰白質にまで拡大し、衰弱、共調不能、感覚異常、言語障害および視覚愁訴(visual complaints)を生ずる。多発硬化症は、多数の緩解期と再発とを含む長い過程を有する未知の病因を有する病気である。

【0460】多発硬化症は、慢性の炎症および髄鞘脱落以外に、また、中枢神経系内にグリオシスを生ずる。原発進行性多発硬化症および再発性弛緩多発硬化症を含め、数種の病気の亜型が存在する。これら病気の亜型は、病気の過程、関係する炎症の型に基き、核磁気共鳴映像法(MRI)の使用を通して相互に識別可能である。多発硬化症の過程の間に基本的な病気の機構が変化することもまた可能であり、炎症を基礎とする過程は、髄鞘脱落および軸索損傷を含む過程によりその後置換される。Weilbach and Gold, “Disease modifying treatments for multiple sclerosis. What is on the horizon?” CN

S Drugs 11 133-157, 1999. 多発硬化症において、炎症性損傷は、中枢神経系の白質に局在化されるが、白質全体にわたって優占的であり、髄鞘脱落を特徴とする硬化性のプラークがその病気の特徴である。したがって、髄鞘脱落の発現は、乏突起膠細胞の壊死によって生じ、髄鞘脱落は、主としてT細胞とマクロファージとによって構成される浸潤液を伴い、これは、局所細胞、例えば、神経膠星状細胞、小グリア細胞および微小血管脳内皮細胞と一緒にあって、主要組織適合性複合体(MHC)類IIを発現する。かくして、これら細胞は、抗原発現および炎症性応答において含意され、TNF- α 、TNF- β 、IL-1、IL-6およびIFN- γ を含め、多数の前炎症性サイトカインが、多発硬化症の患者の脳組織において同定され、それらの存在は、概して、活動性の損傷を伴う。TNF- α は、それがミエリンおよびインビトロにおける乏突起膠星状細胞損傷を媒介し、神経膠星状細胞を誘発して表面結合分子を発現させ、血液脳関門の分断を伴うので、特に注目的である。

【0461】多発硬化症におけるTNF- α の役割を立証するために、例えば、実験的なアレルギー性脳脊髄炎(EAE)において、動物モデルが使用されており、抗-TNF抗体または溶解性TNF受容体の投与は、保護効果を生ずることが知られている。Selmaj et al., “Prevention of chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis by soluble tumornecrosis factor,” J. Neuroimmunol. 56135-141, 1995参照。TNF- α mRNAのレベルとEAEの進行との間の直接的な相関もまた報告されている。Reeno et al., “TNF-alpha expression by resident microglia and infiltrating leukocytes in the central nervous system of mice with experimental allergic encephalomyelitis: regulation by the Th1 cytokines,” J. Immunol. 154 944-953, 1995参照。TNF- α が多発硬化症のメディエータであることを立証するさらなる証拠は、病気の過程の間の多発硬化症患者の脳脊髄液中のTNF- α 濃度の増加である。さらに、中枢神経系においてTNF- α を過剰発現する遺伝子導入マウスは、自発的な髄鞘脱落の徴候を示し、他方、遺伝子導入TNF- α ノックアウトマウスは保護効果を示している。Probert et al., “Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transge

nic mice showing central nervous system-specific expression of tumor necrosis factor alpha," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92 11294-11298, 1995; および, Liu et al., "TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination," Nature Med. 4 78-83, 1998 参照。

【0462】PDE4 阻害剤は、また、TNF- α を減少させ、TNF- α は、上記考察したように、多発硬化症を媒介するのに鍵となる役割を演ずるので、PDE4 阻害剤は、多発硬化症の処置において有益である。例えば、実験的なアレルギー性脳脊髄炎のマルモセットモデルにおいて、ロリプラムは、臨床的な徴候の現れを抑制し、MRI 映像法における異常を終息させることが見出されている。SJL マウスにおける慢性的な再発性実験的アレルギー性脳脊髄炎に及ぼすロリプラムの効果についてのもう1つの研究においては、ロリプラムがこのモデルにおける臨床的な徴候および病的変化を改善することが示されている。Genain et al., "Prevention of autoimmune demyelination in non-human primates by acAMP-specific phosphodiesterase," Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 92 3601-3605, 1995; および, Sommer et al., "Therapeutic potential of phosphodiesterase Type 4 inhibition in chronic autoimmune demyelinating disease," J. Neuroimmunol. 79 54-61, 1997 参照。

【0463】PDE4 活性および TNF- α の生産を阻害する以外に、式 (1.0.0) で表される化合物は、また、免疫抑制剤としての活性を有し、炎症が自己免疫疾患の素因であるか、炎症が自己免疫疾患の病因であるか、または、炎症が自己免疫疾患に関係する自己免疫疾患を処置するのに特に有用である。これとは別に、式 (1.0.0) で表される化合物は、自己免疫反応が炎症性疾患の素因であるか、自己免疫反応が炎症性疾患の病因の一部であるか、または、自己免疫反応が炎症性疾患に関係する炎症性疾患の処置において有用な抗-炎症剤である。したがって、式 (1.0.0) で表される化合物は、上記さらに詳細に考察したように、多発硬化症の処置において有用である。

【0464】式 (1.0.0) で表される化合物を含む治療剤によって処置することのできるその他の自己免疫

性/炎症性疾患としては、自己免疫血液病学的疾患、例えば、溶血性貧血、無形成貧血、赤芽球ろうおよび特発性血小板減少性紫斑病；全身性エリテマトーデス；多発性軟骨症；強皮症；ヴェーゲナー肉芽腫症；皮膚筋炎；活動性慢性肝炎；重症筋無力症；ステューヴェンズージョンソン症候群；特発性スプルー；自己免疫炎症性腸疾患、例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病；内分泌性眼障害；グレーブズ病；サルコイドーシス；肺炎；慢性過敏性肺炎；原発性胆汁性肝硬変；若年型糖尿病（真性糖尿病タイプ I）；前部ブドウ膜炎および肉芽腫性（後部）ブドウ膜炎；乾性角結膜炎および流行性角結膜炎；広汎性間隙肺線維症（間隙性肺線維症）；特発性肺線維症；嚢胞性線維症；乾癬性関節炎；急性糸球体腎炎、特発性ネフローゼ症候群および微小変化ネフロパシーを含め、ネフローゼ症候群を伴うかまたは伴わない糸球体腎炎；さらに上記詳細に考察した乾癬およびアトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、家族性良性天疱瘡、紅斑性天疱瘡、落葉性天疱瘡および尋常性天疱瘡を含む炎症性/過増殖性皮膚疾患が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0465】さらに、式 (1.0.0) で表される化合物は、器官移植手術に伴う異質遺伝子型の移植拒絶反応の予防のための免疫抑制剤として使用することができ、このような器官としては、典型的には、骨髄、腸、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、皮膚および角膜からの組織が挙げられる。

【0466】8.10 炎症性腸疾患

潰瘍性大腸炎（UC）は、結腸における主として粘膜および粘膜下組織の慢性再発性潰瘍であり、これは、未知の原因を有し、かつ、臨床的には、痙攣性腹痛、直腸出血、および、おりかす粒子の少ない血液、膿および粘液の緩やかな放出により症状発現する。腸の関連疾患としては、膠原性大腸炎（これは、結腸の上皮下における膠原性物質の沈着を特徴とし、下痢を生ずる液体中での顕著な還元および電解質吸収を伴う痙攣性腹痛を特徴とする未知の病因を有する型の大腸炎である。）；結腸炎ポリープ症（これは、偽ポリープ、すなわち、潰瘍領域間の粘液の水腫性炎症島の形成を伴う潰瘍性大腸炎である。）；経壁大腸炎（これは、粘膜および粘膜下組織の疾患というよりもむしろ腸の厚さ全部の炎症であり、通常、非乾酪化肉芽腫の形成を伴い、臨床的に潰瘍性大腸炎に類似しているが、ここでは、潰瘍は、長手方向または深いことが多く、病気は分節的であることが多く、狭窄の形成は一般的であり、異常導管は、特に会陰において、合併症であることがしばしばである。

【0467】クローン病（CD）は、胃腸管のいずれかの部分が関係する未知病因の慢性肉芽腫性炎症疾患であるが、一般的には、末端回腸が関係し、腸壁の傷および肥厚を伴い、腸閉塞；および、異常導管および膿瘍形成を生ずることもしばしばであり、処置後、再発率が高

い。潰瘍性大腸炎、クローン病および上記考察した関連疾患は、集会的に、炎症性腸疾患 (IBD) と称す。これら病気は、免疫学的に媒介される未知原因の慢性的、自発的な回帰疾患であり、その病原は動物モデルと進歩した免疫学技術との使用を通して確立されている。Bickston and Caminelli, "Recent developments in the medical therapy of IBD," *Curr. Opin. Gastroenterol.* 14 6-10, 1998; および, Murthy et al., "Inflammatory bowel disease: A new wave of therapy," *Exp. Opin. Ther. Patents* 8 (7) 785-818, 1998 参照。潰瘍性大腸炎の発生率は、比較的安定なままであるが、クローン病の発生率は、有意に増大する。

【0468】炎症性腸疾患についての現在の治療としては、5-アミノサリチル酸、コルチコステロイドおよび免疫調節剤、例えば、アザチオプリン、6-メルカプトプリンおよびメソトレキセートが挙げられる。これらの薬剤は、広範な副作用効果を有し、病気それ自体を変更せず、かくして、さらに有効な処置剤に対する必要性が継続している。式 (1.0.0) で表される化合物は、TNF- α が炎症性腸疾患において、免疫細胞活性化、増殖およびメディエイト放出を生ずるので、それらが TNF- α 生産を阻害する結果として、炎症性腸疾患を有益に処置することができる。Radford-Smith and Jewell, "Cytokines and inflammatory bowel disease," *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 10 151-164, 1996 参照。TNF- α は、また、炎症性腸疾患の患者の大便および腸粘膜において検出されている。さらに、TNF モノクローナル抗体を使用するクローン病の初期の臨床研究は、著しい有望性を示している。

【0469】さらに、既に上記詳述したように、選択的な PDE 4 阻害剤は、血液単核細胞からそれら細胞がインビトロおよびインビボの両方において広範なメディエイトで刺激された後の TNF- α 放出の阻害に著しい効果を有する。選択的な PDE 4 阻害剤アロフィリンは、ラットの大腸炎モデルで試験する時有益な効果を生ずることが示されている。さらに、ラットにおけるデキストランサルフェート誘発大腸炎モデルにおいて、ロリプラムおよび選択的な PDE 4 阻害剤 LAS 31025 は、アレドニゾロンに匹敵する有益な効果が立証されている。両試験化合物とも出血および炎症性標識を改善することが示されている。Puig et al., "Curative effects of phosphodiesterase 4 inhibitors in dextran sulfatesodium in-

duced colitis in the rat," *Gastroenterology* 114

(4) A1064, 1998 参照。その他の研究者らは、選択的な PDE 4 阻害剤の胃腸保護を生ずる能力を立証するためにさらなるモデルを使用している。例えば、ラットにおけるリポポリサッカライド誘発赤血球溢血および犬における腸低灌流は、選択的な PDE 4 阻害剤ロリプラムおよびデンブフィリンで減衰させられることが示されている。Cardelus et al., "Inhibiting LPS induced bowel erythrocyte extravasation in rats, and of mesenteric hypoperfusion in dogs, by phosphodiesterase inhibitors," *Eur. J. Pharmacol.* 299 153-159, 1996; および, Cardelus et al., "Protective effects of denbufylline against endotoxin induced bowel hyperplasia," *Met. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 17 (Suppl. A) 142, 1995 参照。

【0470】8.11 敗血症ショック、腎不全、悪質液および感染

敗血症ショックは、圧倒的な感染、最も一般的には、グラム陰性細菌による感染を伴うショックであるが、それは、その他の細菌、ウイルス、真菌類および原生動物によって生じうる。敗血症ショックは、エンドトキシンまたは感染剤のその他の生成物の血管系に及ぼす作用により生ずるようであり、毛細血管および静脈において大量の血液を隔絶させる。相補体およびキニン系の活性化; および、ヒスタミン、サイトカイン、プロスタグランジンおよびその他のメディエイトの放出もまた関係する。

【0471】10 μ g/kg/分 で後処置として与えられる選択的な PDE 4 阻害剤 Ro-201724 が尿 cAMP 排泄を増加させ、腎血管抵抗におけるエンドトキシン誘発増加および腎血流および糸球体濾過速度の減少を著しく減衰させる。Ro-201724 は、また、エンドトキシン処置したラットについて生存率を改善することが示されている。Carcillo et al., *Pharmacol. Exp. Ther.* 279 1197, 1996 参照。ペントキシフィリンもまた敗血症ショックに苦しむ患者において研究されている。この研究においては、敗血症についての判定基準を満たす 24 名の個体が選択され、そのうち 12 名が 1 mg/kg/時間 で 24 時間にわたるペントキシフィリンの投与を受け、他方、他の 12 名は、対照群として使用した。24 時間後、治療群における TNF- α レベルは、有意に低下するものの、IL-6 レベルは、著しく増加することが認められた。

【0472】もう1つの研究において、5-50mg/kg i. p. 3Xのペントキシフィリンで、もしくは、10-30mg/kg i. p. 3xの選択的なPDE4阻害剤ロリプラムと、0.1-3mg/kg i. p. 3xのデンプフィリンとによる前処置がラットにおけるリポポリサッカライド誘発腸赤血球溢血を軽減し、デンプフィリンが腎血流または心指数に影響を及ぼすことなくリポポリサッカライド誘発腸間膜血流降下の阻害においてペントキシフィリンよりも100倍を上回るほど強力であることが知られている。Cardelus et al., Ibid., Eur. J. Pharmacol. 参照。

【0473】腎不全は、腎臓が正常な負荷条件下で正常な血漿レベルで代謝産物を排泄不能であるか、または、正常な摂取条件下で電解質を保持不能であることである。急性形においては、それは、カリウム過剰血および肺水腫を伴う尿毒症を特徴とし、通常、尿量過少症または無尿症を特徴とする。選択的なPDE4阻害剤の上記活性に基き、選択的なPDE4阻害剤は、腎不全、特に急性腎不全の処置において有用である。Begany et al., "Inhibition of Type IV phosphodiesterase by Ro-20-1724 attenuates endotoxin-induced acute renal failure," J. Pharmacol. Exp. Ther. 278 37-41, 1996参照。また、ピッツバーグ大学に譲渡されたWO98/00135参照。したがって、式(1.0.0)で表される化合物は、腎不全、特に、急性腎不全の処置において有用である。

【0474】悪質液は、全身性の病気、健康および栄養失調を特徴とする全身性疾患の深刻かつ著しい状態である。悪質液は、多数の原因となる因子の最終的な結果でありえ、例えば、それは、細菌、ウイルス、真菌類および原生動物を含め、多数の異なる単細胞生物または微生物のいずれか1つによる感染により生じうる。マラリア性悪質液は、典型的であり、重度のマラリアの先行発作により生ずる慢性的な徴候群を含み、その主要な徴候は、貧血、黄ばんだ皮膚、黄色胸膜(yellowsclera)、巨脾腫および肝腫である。悪質液のもう1つの原因は、体液性またはその他の器官機能の遮断または悪化であり、例えば、下垂体悪質液は、結核、セックス機能喪失、下垂体標的前葉、徐脈、低体温症、アパシーおよび昏睡を含め、下垂体機能の総合的な遮断により生ずる一連の症状を含む。尿毒性の悪質液は、進行した腎不全のその他の全身性症状を伴う悪質液である。心臓悪質液は、心臓病によるいそうを含む。副腎悪質液またはアジソン病は、副腎皮質ホルモン欠失により生ずる低血圧、体重の減少、拒食症および衰弱を特徴とする疾患である。それは、アルドステロンおよびコルチゾールの欠

失を生ずる副腎皮質の結核—または自己免疫—誘発破壊による。

【0475】悪質液は、また、種々の型の疾患状態の結果でもありうる。癌性悪質液は、悪性腫瘍の場合に認められる衰弱したるいそう状態を含む。悪質液は、また、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)による感染の結果でもあり、一般的に後天性免疫不全症候群(AIDS)と称される症状を含む。式(1.0.0)で表される化合物は、それらのTNF- α 放出低下調節または阻害を生ずる能力の結果として上記した種々の型の悪質液を処置するのに有用である。本発明の選択的なPDE4阻害剤は、末梢血液単核細胞からそれら細胞が広範なメディアで刺激された後にTNF- α 放出の阻害に著しい効果を有する。TNF- α 放出は、その病因が病的、すなわち、不健康、過剰または不規則なTNF- α 放出を含む病気または状態において、含意されるか、または、媒介する役割を演ずる。

【0476】式(1.0.0)で表されるPDE4阻害化合物は、感染；特に、このようなウイルスがそれらの宿主においてTNF- α の生産を増加させるか、または、このようなウイルスが、それらの複製またはその他の生命活動が悪影響を受けないように、それらの宿主においてTNF- α の調節上昇に過敏であるウイルスによる感染の処置においてさらに有用である。このようなウイルスとしては、例えば、HIV-1、HIV-2およびHIV-3；サイトメガロウイルス(CMV)；インフルエンザ；アデノウイルス；および、疱疹ウイルス、特に、帯状疱疹および単純疱疹が挙げられる。

【0477】式(1.0.0)で表されるPDE4阻害化合物は、酵母および真菌類がそれらの宿主におけるTNF- α または誘発TNF- α 生産による調節上昇に過敏である酵母または真菌感染の処置においてさらに有用である。このようにして処置可能な具体的病気は、真菌性髄膜炎である。式(1.0.0)で表される化合物は、また、全身性酵母および真菌感染の処置のために選択されるその他の薬剤組合せ、すなわち、関連して投与する時、有益な効果を生ずる。選択されるこのような薬剤としては、ポリミキシン類、例えば、ポリマイシンB；イミダゾール類、例えば、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾールおよびケトコナゾール；トリアゾール、例えば、フルコナゾールおよびアイトラナゾール；および、アンホテリシン類、例えば、アンホテリシンBおよびリボゾームアンホテリシンBが挙げられるが、これらに限定されるものではない。式(1.0.0)で表される化合物および全身性酵母および真菌感染の処置のために選択される薬剤に関して本明細書で使用する“同時投与(co-administration)”という用語は、(a)このような化合物および薬剤と一緒に単一剤形に配合する時患者へのこのような化合物および薬剤の同時投与；(b)このような化合物お

および薬剤を相互に別個に別々の剤形に配合する時患者へのこのような化合物および薬剤の実質的に同時投与；および、(c)このような化合物および薬剤を相互に別個に配合し、有意な時間間隔で連続して投与する時このような化合物および薬剤の逐次投与を意味し、含まれることを意図する。

【0478】8.12 肝損傷

TNF- α の上記副作用以外に、それは、また、ヒトにおける肝不全を生じ、この現象は、多数の動物モデルにおいて知られている。例えば、T-細胞媒介肝不全の急性モデルにおいて、コンカナバリンAまたはスタフィロコッカレンテロトキシンのいずれかで攻撃誘発する前に、0.1-10mg/kg i. p. で投与されたロリプラムは、血漿TNF- α およびINF- γ 濃度を有意に低下させることが知られているものの、それは、また、IL-10レベルを有意に上昇させる。Gantner et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 280 53, 1997参照。この研究において、ロリプラムは、また、コンカナバリンA誘発されたIL-4放出を抑制することが知られている。肝特異性酵素ALT、ASTおよびSDHの血漿活性は、それらのレベルのいずれかの増加が壁状肝細胞破壊を示すので、この研究においてもまた評価されている。コンカナバリンA投与する投薬を受けたことのないマウスか、または、ガラクトースアミン/スタフィロコッカレンテロトキシニンBを投与するガラクトースアミン感作されたマウスの0.1-10mg/kg i. p. による前処理において、ロリプラムは、上記した血漿酵素活性を用量依存的に阻害することが見出されている。したがって、式(1.0.0)で表される化合物は、肝不全のようなT-細胞疾患の処置において有用である。

【0479】8.13 肺高血圧症

血管拡張性第二メッセンジャーcAMPおよびcGMPを加水分解するホスホジエステラーゼの活性は、低酸素症誘発肺高血圧症(HPH)によって増加しうることが公知である。低酸素症は、血液による組織の適切な灌流にもかかわらず、組織への酸素の供給が生理学的レベル以下に低下することである。生ずる肺高血圧症は、肺動脈循環内における血圧の増加、すなわち、30mmHgより高い収縮および12mmHgより高い弛緩を特徴とする。正常なラットおよび低酸素症誘発肺高血圧症のラットから単離された肺動脈環を使用するモデルを使用して、選択的なPDE4阻害剤ロリプラムがイソプロテレノールおよびフォルスコリンの弛緩活性を増強することが知られている。同様の効果は、選択的なPDE3阻害剤であるミルリノンでも認められ、それにより、低酸素症誘発肺高血圧における肺動脈弛緩を有意に改善するために、PDE3およびPDE4の両方の阻害を支持する。Wagner et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 282 1650, 1997参照。したがって、式(1.0.0)で表される化合物は、肺高血圧症、特に、低酸素症誘発肺高血圧症の処置において有用である。

ol. Exp. Ther. 282 1650, 1997参照。したがって、式(1.0.0)で表される化合物は、肺高血圧症、特に、低酸素症誘発肺高血圧症の処置において有用である。

【0480】8.14 骨喪失症

骨喪失症は、さらに一般的には、骨粗しょう症と称され、わずかな外傷で骨折を生ずる骨質量が低くかつ微小構造的な分断された状態である。続発性の骨粗しょう症は、全身性の病気；または、例えば、グルココルチコイドの介在による。原発性の骨粗しょう症は、その問題と取り組まれているが、閉経期のエストロゲン欠乏による小柱骨の喪失であるタイプIの骨粗しょう症と、年齢に伴う長期効率の悪い改築、不適切な食事の摂取および上皮小体軸の活性化による皮質および小柱骨の喪失であるタイプII骨粗しょう症との2つの状態を含むと見られるべきである。成人骨質量の原発調節剤としては、物理的な活性、内分泌系の再生状態およびカルシウム摂取が挙げられ、骨の最適な維持は3つ全ての領域における充足を必要とする。

【0481】選択的なPDE4阻害剤は、骨喪失症、特に、骨粗しょう症の有益な処置において有用である。Walker 256/S-支持ラットにおける骨喪失と、無機質化した小結節形成および碎骨細胞様細胞の形成とに及ぼすデンプフィリンの効果は、骨髄培養系において研究されている。デンプフィリンの連続経口投与は、Walker 256/S-支持ラットからの大腿骨の骨無機質密度の低下を阻害し、骨質量と、大腿骨骨幹端の小柱表面当たりの碎骨細胞および骨芽細胞の数とを回復することが見出されている。デンプフィリンの投与は、また、無機質化された小結節の数の増加と、インビトロ骨髄培養系における碎骨細胞様細胞の数の減少とを生ずることが見出されている。これら有益な効果は、PDE4阻害剤に対して特異的であり、ジブチリルcAMPにより模倣され、PDE4アイソザイムがcAMPを介する骨の代謝回転において重要な役割を演ずることが立証されている。Miyamoto et al., Biochem. Pharmacol. 54 613, 1997; Waki et al., "Effects of XT-44, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in osteoblastogenesis and osteoclastogenesis in culture and its therapeutic effects in rat osteopenia models," Jpn. J. Pharmacol. 79 477-483, 1999; および、Miyamotoに譲渡されたJP9169665(1997)参照。したがって、式(1.0.0)で表される選択的なPDE4阻害剤は、骨喪失、特に、骨粗しょう症が関係する病気の処置において有用である。

【0482】8.15 CNS疾患

PDE4選択的な阻害剤ロリプラムは、当初、抗うつ剤として開発され、その適用のために臨床試験において研究され続けている。さらに、選択的なPDE4阻害剤は、パーキンソン病〔Hulley et al., "Inhibitors of Type IV phosphodiesterase reduce the toxicity of MPTP in substantia nigra neurons in vivo," Eur. J. Neurosci. 7 2431-2440, 1995〕;および、学習および記憶障害〔Egawa et al., "Rolipram and its optical isomers, phosphodiesterase 4 inhibitors, attenuate the scopolamine-induced impairments of learning and memory in rats," Jpn. J. Pharmacol. 75 275-281, 1997; Imanishi et al., "Ameliorating effects of rolipram on experimentally induced impairments of learning and memory in rodents," Eur. J. Pharmacol. 321 273-278, 1997;および、Baradet al., "Rolipram, a Type IV-specific phosphodiesterase inhibitor, facilitates the establishment of long-lasting long-term potentiation and improves memory," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 15020-15025, 1998〕を含め、その他の中枢神経系において有益な効果を生ずることが立証されている。

【0483】晩期ジスキネジーおよび薬剤依存症を処置するためのPDE4阻害剤の使用は、また、当分野で開示されている〔WO 95/28177およびJP 92221423 (1997)であり、両方ともMeiji seika kaisha Ltd. に譲渡されている。〕。PDE4アイソザイムは、中脳神経においてドーパミン合成を制御するのに主要な役割を演ずることが見出されており;したがって、PDE4阻害剤は、中脳神経内部およびその周りでドーパミンに伴うかまたはドーパミンに媒介される疾患および病気の処置において有用である〔Yamashita et al., "Rolipram, a selective inhibitor of phosphodiesterase Type 4, pronouncedly enhances the forskolin-indu-

ced promotion of dopamine biosynthesis in primary cultured rat mesencephalic neurons," Jpn. J. Pharmacol. 75 91-95, 1997〕。

【0484】式(1.0.0)で表されるPDE4阻害化合物は、さらに、動脈硬化性痴呆および皮質下性痴呆の処置において有用である。動脈硬化性痴呆は、また、血管性痴呆および多梗塞痴呆とも称され、一連の小さな拍動の形の段階的な悪化過程と、脳血管性の疾患によって生ずる神経系欠損の不規則な分布とを有する痴呆である。皮質下性痴呆は、皮質下脳構造を冒す損傷によって生じ、情報を処理するかまたは知的応答をするのに遅れを伴う記憶喪失を特徴とする。ハンティングトン舞蹈病、ウィルソン病、麻痺痙攣および視床萎縮を伴う痴呆が挙げられる。

【0485】8.16 その他の治療用途

虚血-再灌流損傷の処置において〔Block et al., "Delayed treatment with rolipram protects against neuronal damage following global ischemia in rats," NeuroReport 8 3829-3832, 1997およびbelayev et al., "Protection against blood-brain barrier disruption in focal cerebral ischemia by the Type IV phosphodiesterase inhibitor BBB022; a quantitative study," Brain Res. 787 277-285, 1998〕;自己免疫糖尿病の処置において〔Liang et al., "The phosphodiesterase inhibitors pentoxifyline and rolipram prevent diabetes in NOD mice," Diabetes 47 570-575, 1998〕;網膜自己免疫病の処置において〔Xu et al., "Protective effect of the Type IV phosphodiesterase inhibitor rolipram in EAU: protection is independent of the IL-1-inducing activity," Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 40 942-950, 1999〕;慢性リンパ性白血病の処置において〔Kim and Lerner, "Type 4 cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase as a therapeutic agent in chronic

lymphocytic leukemia," Blood 92 2484-2494, 1998]; HIV感染の処置において〔Angel et al., "Roflupram, a specific Type IV phosphodiesterase inhibitor, is a potent inhibitor of HIV-1 replication," AIDS 9 1137-1144, 1995およびNavarro et al., "Inhibition of phosphodiesterase Type IV suppresses human immunodeficiency virus Type 1 replication and cytokine production in primary T cells: involvement of NF-kappa B and NFAT," J. Virol. 72 4712-4720, 1998]; エリテマトーデスの処置において〔Fujisawa Pharm. Co. Ltd. に譲渡されたJP10067682 (1998)〕; 腎臓および尿道疾患の処置において〔Schering AGに譲渡されたDe 4230755〕; 尿生殖器および胃腸病の処置において〔Schering AGに譲渡されたWO 94/06423〕; および、前立腺疾患の処置において〔Porssmanに譲渡されたWO99/02161およびStiefに譲渡されたWO 99/02161〕有用であることが立証されている。

【0486】上記説明に従い、式(1.0.0)で表される化合物は、以下の病気、疾患および状態:
 - 一いかなる型、病因または病原をも有するぜん息; または、アトピー性ぜん息、非アトピー性ぜん息、アレルギー性ぜん息、アトピー性気管支IgE-媒介ぜん息、気管支ぜん息、特発性のぜん息、真性ぜん息、病態生理学障害により生ずる内因性ぜん息、環境因子により生ずる外因性ぜん息、未知または不顕性の原因を有する特発性のぜん息、非アトピー性のぜん息、ぜん息性気管支炎、気腫性ぜん息、運動誘発性のぜん息、作業性のぜん息、細菌、真菌、原生動物またはウイルス感染により生ずる感染性のぜん息、非アレルギー性ぜん息、引き始めのぜん息、ハアハアゼイゼイという乳児症候群からなる群より選択される員であるぜん息;
 - 慢性または急性の気管支収縮; 慢性気管支炎; 細気道閉塞; および、気腫;
 - 一いかなる型、病因または病原をも有する閉塞性または炎症性の気道疾患; または、ぜん息、じん肺、慢性好酸性の肺炎、慢性の肺動脈閉塞疾患(COPD)、それと関連する慢性気管支炎、肺気腫または呼吸困難を含むCOPD、不可逆進行性の気道閉塞を特徴とするCOPD、成人の呼吸窮迫症候群(ARDS)、他の薬剤療法に起因する気道過反応性の悪化からなる群より選択され

る員である閉塞性または炎症性の気道疾患;
 - 一いかなる型、病因または病原をも有するじん肺症; または、アルミニウム沈着症またはボーキサイト労働者症、炭粉症または坑夫ぜん息、石棉沈着症または蒸気管取り付け工ぜん息、石粉症または火打ち石症、ダチョウの羽毛からの塵芥を吸入することによって生ずる睫毛脱落症、鉄粒子の吸入によって生ずる鉄症、珪肺症または研ぎ師症、綿線維沈着症または綿ごみぜん息、および、タルクじん肺症からなる群より選択される員であるじん肺症;

- 一いかなる型、病因または病原をも有する気管支炎; または、急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラキン酸から誘発される気管支炎、カタル性の気管支炎、クループ性の気管支炎、乾性気管支炎、感染性のぜん息性気管支炎、増殖性の気管支炎、ブドウ球菌性または連鎖球菌性の気管支炎、および、小胞性の気管支炎からなる群より選択される員である気管支炎;

- 一いかなる型、病因または病原をも有する気管支拡張症; または、円柱状気管支拡張症、嚢状気管支拡張症、紡錘状気管支拡張症、細気管支拡張症、嚢胞性気管支拡張症、乾性気管支拡張症、および、小胞気管支拡張症からなる群より選択される員である気管支拡張症;

- 一季節的なアレルギー性鼻炎; もしくは、持続性アレルギー鼻炎; または、一いかなる型、病因または病原をも有する副鼻腔炎; あるいは、化膿性または非化膿性副鼻腔炎、急性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎、および、篩骨、前頭、上顎または蝶形骨副鼻腔炎からなる群より選択される員である副鼻腔炎;

- 一いかなる型、病因または病原をも有する慢性関節リウマチ; または、急性関節炎、急性痛風関節炎、慢性炎症性関節炎、変形性関節症、感染性関節炎、ライム関節炎、増殖性関節炎、乾癬性関節炎、および、椎骨関節炎からなる群より選択される員である慢性関節リウマチ;
 - 一痛風ならびに炎症を伴う熱および痛み;

- 一いかなる型、病因または病原をも有する好酸球関連疾患; または、好酸球増加症、肺浸潤好酸増加症、レフラ-症候群、慢性好酸性肺炎、熱帯性肺好酸球増加症、気管支肺炎アスペルギラス症、アスペルギローム、好酸球を含有する肉芽腫、アレルギー性肉芽腫性脈管炎またはチャージーストラウス症候群、結節性多発動脈炎(PAN)、および、全身性壊死脈管炎からなる群より選択される員である好酸球関連疾患;

- アトピー性皮膚炎; もしくは、アレルギー性皮膚炎; または、アレルギー性またはアトピー性湿疹;

- 一いかなる型、病因または病原をも有するじんま疹; または、免疫媒介じんま疹、補体媒介じんま疹、じんま疹生成物質誘発じんま疹、物理的原因物質誘発のじんま疹、ストレス誘発じんま疹、特発性じんま疹、急性じんま疹、慢性じんま疹、血管性水腫、コリン作働性じんま疹、常染色体優位形または後天形の寒冷じんま疹、接触

じんま疹、巨大じんま疹、および、圧疹状じんま疹からなる群より選択される員であるじんま疹；

－いかなる型、病因または病原をも有する結膜炎；または、照射性結膜炎、急性カタル性結膜炎、急性伝染性結膜炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性結膜炎、慢性カタル性結膜炎、化膿性結膜炎、および、春季結膜炎からなる群より選択される員である結膜炎；

－いかなる型、病因または病原をも有するブドウ膜炎；または、ブドウ膜の全部または一部の炎症、前部ブドウ膜炎、虹彩炎、毛様体炎、虹彩毛様体炎、肉芽腫ブドウ膜炎、非肉芽腫ブドウ膜炎、水晶体抗原性のブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、脈絡膜毛様体炎、および、脈絡網膜炎からなる群より選択される員であるブドウ膜炎；

－乾癬；

－いかなる型、病因または病原をも有する多発性硬化症；または、原発進行性多発硬化症、および、再発性弛張多発性硬化症からなる群より選択される員である多発性硬化症；

－いかなる型、病因または病原をも有する自己免疫／炎症性疾患；または、自己免疫血液病、溶血性貧血、無形成貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、ヴェーゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、活動性慢性肝炎、重症筋無力症、ステイーヴェンズ・ジョンソン症候群、特発性スパー、自己免疫炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、内分泌性眼障害、グレーブズ病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、原発性胆汁性肝硬変、若年型糖尿病または真性糖尿病タイプⅠ、前部ブドウ膜炎、肉芽腫性または後部ブドウ膜炎、乾性角結膜炎、流行性角結膜炎、広汎性間隙肺線維症または間隙性肺線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、乾癬性関節炎、ネフローゼ症候群を伴うまたは伴わない糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、特発性ネフローゼ症候群、微小変化ネフロパシー、炎症性／過増殖性皮膚病、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、家族性良性天疱瘡、紅斑性天疱瘡、落葉状天疱瘡、および、尋常性天疱瘡からなる群より選択される員である自己免疫／炎症性疾患；

－器官移植手術に伴う異質遺伝子型の移植拒絶反応の予防；

－いかなる型、病因または病原をも有する炎症性腸疾患（IBO）；または、潰瘍性大腸炎（UC）、膠原性大腸炎、結腸炎ポリープ症、経壁大腸炎、および、クローン病（CD）からなる群より選択される員である炎症性腸疾患；

－いかなる型、病因または病原をも有する敗血症性ショック；または、腎不全、急性腎不全、悪質液、マラリア性悪質液、下垂体悪質液、尿毒性悪質液、心臓悪質液、副腎悪質液またはアジソン病、癌性悪質液、および、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）による感染に起因する悪

質液からなる群より選択される員である敗血症性ショック；

－肝損傷；

－肺高血圧症；および、低酸素症誘発肺高血圧症；

－骨喪失症；原発性骨粗しょう症；および、続発性骨粗しょう症；

－いかなる型、病因または病原をも有する中枢神経系障害；または、うつ病、パーキンソン病、学習および記憶障害、晩期ジスキネジー、薬物依存症、動脈硬化性痴呆、および、ハンティングトン舞踏病、ウィルソン病、麻痺痙攣および視床萎縮に随伴する痴呆からなる群より選択される員である中枢神経系障害；

－感染；特に、HIV-1、HIV-2およびHIV-3；サイトメガロウイルス（CMV）；インフルエンザ；アデノウイルス；ならびに、帯状疱疹および単純疱疹を含め疱疹ウイルスからなる群より選択される員であるウイルスを含む、複製またはその他の生命活動に悪影響を与えるように、宿主でTNF- α の生成を増大させるウイルスまたは宿主でTNF- α の調節上昇に反応するウイルスによる感染；

－ポリミキシン類、ポリマイシンB；イミダゾール類、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾールおよびケトコナゾール；トリアゾール類、フルコナゾールおよびアイトラナゾール；および、アンホテリシン類、アンホテリシンBおよびリボゾームアンホテリシンBを含むがそれらに限定されるのではない全身性酵母および真菌の処置のために選択される他の薬剤と同時に投与される時に、宿主でTNF- α による調節低下に反応するかまたはTNF- α 生成を引出す酵母および真菌感染；および、

－虚血－再灌流損傷；自己免疫性糖尿病；レチナール自己免疫；慢性リンパ性白血病；HIV感染；エリテマトーデス；腎臓および尿管疾患；尿生殖器および胃腸病；および、前立腺疾患；からなる群より選択される1つ以上の員の有益な処置において有用である。

【0487】

【発明の実施の形態】9. 0：他の薬物及び治療との組合せ

本発明は、式（1. 0. 0）の化合物が、単独で使用されようと、またはより一般的に、患者に投与するための適切な剤形を製造するための薬学的に許容可能なキャリアと一緒に使用されようと、本明細書において説明する治療の方法において用いられる唯一の治療剤であるような実施例を予想している。本発明の他の実施例は、患者に共投与して何らかの特に望ましい治療上の最終結果を得るための1種以上の追加の治療剤と式（1. 0. 0）の化合物との組合せを予想している。第2等の治療剤は、式（1. 0. 0）の化合物の1種以上、または従来技術において周知であり、本明細書において詳細に説明するPDE 4阻害剤の1種以上としてもよい。より一般

的には、第2等の治療剤は、異なるクラスの治療剤から選択されよう。こうした選択については、下記に詳細に説明する。

【0488】本明細書において使用する“共投与する”、“共投与”、及び“と組み合わせる”という用語は、式(1.0.0)の化合物及び1種以上の他の治療剤に当てはまり、以下のものを意味することを意図し、確かに指し、含む：(a) 上述の諸成分を実質的に同時に患者に放出するような単一の剤形中に、前記諸成分と一緒に配合した場合の、治療を必要とする前記患者への化合物と治療剤との上述の組合せの同時投与；(b) 患者が実質的に同時に摂取し、その結果上述の諸成分が実質的に同時に前記患者に放出されるような別々の剤形中に、前記諸成分を互いに別々に配合した場合の、治療を必要とする前記患者への化合物と治療剤との上述の組合せの実質的な同時投与；(c) 患者が各々の摂取と摂取との間にかなりの時間間隔をおいて連続して摂取し、その結果上述の諸成分が実質的に異なる時刻に前記患者に放出されるような別々の剤形中に、前記諸成分を互いに別々に配合した場合の、治療を必要とする前記患者への化合物と治療剤との上述の組合せの逐次投与；(d) 上述の諸成分を制御された様式で放出し、その結果該諸成分が同じ及び／または異なる時刻に、同時に、連続して及び／または重複して前記患者によって摂取されるような単一の剤形中に、前記諸成分と一緒に配合した場合の、治療を必要とする前記患者への化合物と治療剤との上述の組合せの逐次投与。

【0489】9.1：ロイコトリエン生合成阻害剤である5-リボキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤及び5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニストと共に

式(1.0.0)の化合物の1種以上を、ロイコトリエン生合成阻害剤、すなわち、5-リボキシゲナーゼ阻害剤及び／または5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質アンタゴニストと組み合わせ使用して、本発明の実施例を形成する。既に上記に言及したように、5-リボキシゲナーゼ(5-LO)は、アラキドン酸を代謝する酵素の2つの群のうちの1つであり、もう1方の群はシクロオキシゲナーゼであるCOX-1及びCOX-2である。5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質は、5-リボキシゲナーゼによる細胞アラキドン酸の変換を刺激する18kDaの膜結合型アラキドン酸結合性タンパク質である。アラキドン酸は5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(5-HPETE)に変換され、この経路は最終的には炎症性ロイコトリエン類の生成に至る；従って、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質または5-

ーリボキシゲナーゼ酵素自体を阻害することは、上述の経路を有益に阻むための望ましい目標となる。1つのこのような5-リボキシゲナーゼ阻害剤は、上記の式

(0.1.14)で表されるジロイトンである。式(1.0.0)の化合物と共に治療上の組合せを形成するために有用なロイコトリエン合成阻害剤のクラスの中には、以下のものがある：

(a) N-ヒドロキシ尿素類；N-アルキルヒドロキサミド酸類；亜セレン酸塩；ヒドロキシベンゾフラン類；ヒドロキシルアミン類；及びカテコール類を含む酸化還元活性剤；Ford-Hutchinson et al., "5-Lipoxygenase," Ann. Rev. Biochem. 63 383-417, 1994; Weitzel and Wendel, "Selenoenzymes regulate the activity of leukocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone," J. Biol. Chem. 268 6288-92, 1993; Bjornstedt et al. "Selenite incubated with NADPH and mammalian thiorodoxin reductase yields selenide, which inhibits lipoxygenase and changes the electron spin resonance spectrum of the active site iron," Biochemistry 35 8511-6, 1996; and Stewart et al., "Structure-activity relationships of N-hydroxyurea 5-lipoxygenase inhibitors," J. Med. Chem. 40 1955-68, 1997を参照されたい；

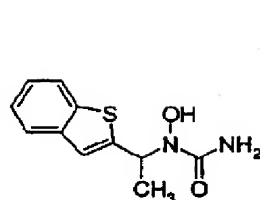
(b) インビトロでのロイコトリエン合成を阻害することが見出されたSH基と反応するアルキル化剤及び化合物；Larsson et al., "Effects of 1-chloro-2,4,6-trinitrobenzene on 5-lipoxygenase activity and cellular leukotriene synthesis," Biochem. Pharmacol. 55 863-71, 1998を参照されたい；

(c) 5-リボキシゲナーゼの非酸化還元阻害剤として働くことができるチオピラノインドール及びメトキシアルキルチアゾール構造に基づく5-リボキシゲナーゼの競合阻害剤；Ford-Hutchinson et al., Ibid.; and Hamel et al., "Substituted (pyridylmethoxy)naphthalenes as potent and orally active 5-lipoxygenase inhibitors - synthesis, biological profile, and pharmacokinetics of L-739,010," J. Med. Chem. 40 2866-75, 1997を参照されたい。

【0490】アラキドノイルヒドロキシアメートが5-リボキシゲナーゼを阻害するという観察から、N-ヒドロキシ尿素誘導体であり、式(0.1.14)及び(5.2.1)で表されるジロイトン及びABT-761等の臨床上有用な選択的5-リボキシゲナーゼ阻害剤の発見がもたらされた。

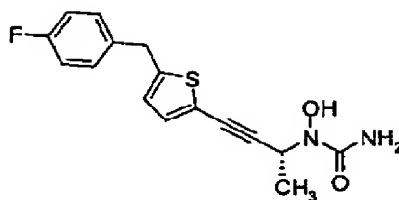
【0491】

【化133】



ジロイトン

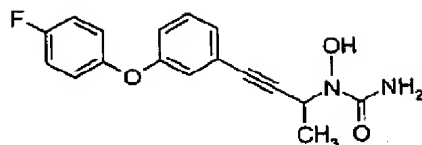
(0.1.14)



ABT-761

(5.2.1)

【0492】別のN-ヒドロキシ尿素化合物は、式(5.2.2)で表されるフェンロイトン(Abbott-76745)である。



フェンロイトン

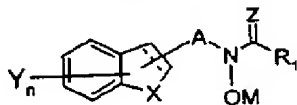
(5.2.2)

【0494】ジロイトンは、Abbott Laboratoriesに譲渡された米国特許第4,873,259号(Summers et al.)によって保護されており、この特許は、式(5.2.3)で表すことができるリボキシゲナーゼ阻害化合物を含む

インドール、ベンゾフラン、及びベンゾチオフェンを開示している。

【0495】

【化135】



(5.2.3)

【0496】式中、 R_1 は、H; ($C_1 \sim C_4$) アルキル; ($C_2 \sim C_4$) アルケニル; または NR_2R^3 であり、ここで、 R_2 及び R_3 は、H; ($C_1 \sim C_4$) アルキル; または OH であり; X は、O; S; SO_2 ; または NR_4 であり、ここで、 R_4 は、H; ($C_1 \sim C_6$) アルキル; ($C_1 \sim C_6$) アルカノイル; アロイル; または アルキルスルホニル であり; A は、($C_1 \sim C_6$) アルキレン; または ($C_2 \sim C_6$) アルケニレン であり; n は 1~5 であり; Y は、H; ハロ; OH; CN; ハロ置換アルキル; ($C_1 \sim C_{12}$) アルキル; ($C_2 \sim C_{12}$) アルケニル; ($C_1 \sim C_{12}$) アルコキシ; ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル; ($C_1 \sim C_8$) チオアルキル; アリール; アリールオキシ; アロイル; ($C_1 \sim C_{12}$) アリールアルキル; ($C_2 \sim C_{12}$) アリールアルケニル; ($C_1 \sim C_{12}$) アリールアルコキシ; ($C_1 \sim C_{12}$) アリールチオアルコキシ; または アリール; アリールオキシ; アリーオイル; ($C_1 \sim C_{12}$) アリールアルキル; ($C_2 \sim C_{12}$) アリールアルケニル; ($C_1 \sim C_{12}$) アリールアルコキシ; ($C_1 \sim C_{12}$) アリールチオアルコキシの置換誘導体であり; ここで、前記置換基は、ハロ; NO_2 ; CN; または ($C_1 \sim C_{12}$) -アルキル-アルコキシ及びハロ置換アルキル であり; Z は、O または S であり; 並びに M は、H; 薬学的に許容可能な陽イオン; アロイル; ま

たは ($C_1 \sim C_{12}$) アルカノイル である。

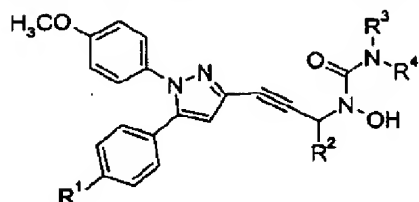
【0497】関連化合物は、米国特許第4,769,387号(Summers et al.); 同第4,822,811号(Summers); 同第4,822,809号(Summers及びStewart); 同第4,897,422号(Summers); 同第4,992,464号(Summers et al.); 及び同第5,250,565号(Brooks及びSummers)に開示されており、その各々を、本明細書において十分に説明するように、本明細書において参考のためにその全体を引用する。

【0498】ジロイトンまたはその上記に説明した誘導体のいずれかを式(1.0.0)の化合物と組み合わせ、本発明の実施例を形成する。

【0499】フェンロイトンは、米国特許第5,432,194号; 同第5,446,062号; 同第5,484,786号; 同第5,559,144号; 同第5,616,596号; 同第5,668,146号; 同第5,668,150号; 同第5,843,968号; 同第5,407,959号; 同第5,426,111号; 同第5,446,055号; 同第5,475,009号; 同第5,512,581号; 同第5,516,795号; 同第5,476,873号; 同第5,714,488号; 同第5,783,586号; 同第5,399,699号; 同第5,420,282号; 同第5,459,150号; 及び同第5,506,261号に開示されており、その各々を、本明細書において十分に説明するように、本明細書において参考のためにその全体を引用する。5-リボキシゲナーゼと炎症性ロイコト

リエン類の合成とに対する上述のN-ヒドロキシ尿素と関連阻害剤とに関するさらなる説明は、WO 95/30671; WO 96/02507; WO 97/12865; WO 97/12866; WO 97/12867; WO 98/04555; 及びWO 98/14429に見い出すことができる。

【0500】テボキサリンは、短寿命のインビボ活性を



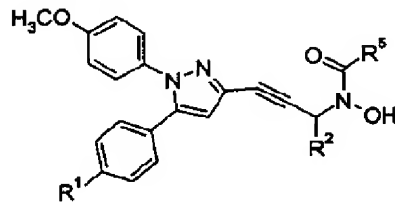
(5.2.4)

【0502】式中、R¹~R⁴は、H; Cl; CH₃; エチル; イソプロピル; 若しくはn-プロピルであり; またはR³及びR⁴は一緒になって、(CH₂)₅若しくは(CH₂)₂O(CH₂)₂であり; 並びにR⁵は、メチル; エチル; イソプロピル; メトキシ; トリフルオロメチル; クロロメチル; プロピオン酸エチル; フェニル; 2-フラニル; 3-ピリジル; 若しくは4-ピリジルである。Connolly et al., "N-Hydroxyurea and hydroxam

有する二重COX/5-Lipoxygenase阻害剤であり、これは、それぞれ式(5.2.4)及び(5.2.5)のN-ヒドロキシ尿素類及びヒドロキサム酸類である2系列のハイブリッド化合物の開発をもたらした。

【0501】

【化136】



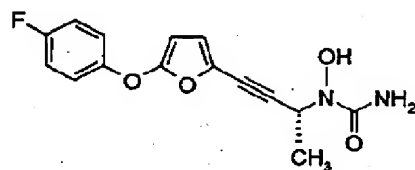
(5.2.5)

ic acid inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9 979-984, 1999を参照されたい。

【0503】別のN-ヒドロキシ尿素化合物は、式(5.2.6)で表されるAbbott-79175である。

【0504】

【化137】



Abbott-79175

(5.2.6)

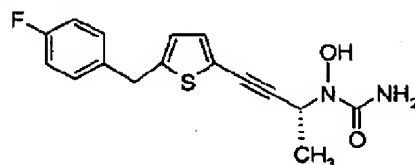
【0505】Abbott-79175は、ジロイトンよりも作用の持続期間が長い; Brookset al., J. Pharm. Exp. Therapeut. 272 724, 1995。

【0506】さらなるN-ヒドロキシ尿素化合物は、式

(5.2.7)で表されるAbbott-85761である。

【0507】

【化138】



Abbott-85761

(5.2.7)

【0508】Abbott-85761は、均一で物理的に安定でありかつほぼ単分散の製剤をエアロゾル投与することで、肺に送達される; Gupta et al., "Pulmonary delivery of the 5-lipoxygenase inhibitor, Abbott-85761, in beagle dogs," International Journal of Pharmaceutics 147 207-218, 1997。

【0509】フェンロイトン、Abbott-79175、Abbott-85761、これらの上記に説明した誘導体のいずれかまたはテボキサリンの上記に説明した誘導体のいずれかを式(1.0.0)の化合物と組み

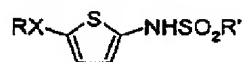
合わせて、本発明の実施例を形成する。

【0510】5-Lipoxygenaseの生合成経路が解明されて以来、5-リポキシゲナーゼ酵素を阻害するのとペプチドまたは非ペプチドロイコトリエン受容体で拮抗するのとはどちらがより有利かに関して、議論が継続中である。5-リポキシゲナーゼの阻害剤は、LT₂-受容体アンタゴニストよりも優れているとみなされており、というのは、5-リポキシゲナーゼ阻害剤は5-Lipoxygenase生成物の全スペクトルの作用を阻害するが、LT₂-アンタゴニストはより狭い効果を生じるからである。とは言え、本発明

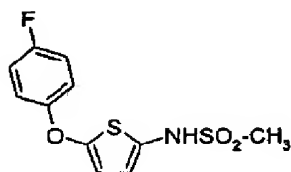
の実施例は、下記に説明するように、式(1.0.0)の化合物とLT-アンタゴニスト並びに5-LO阻害剤との組合せを含む。上記に説明したN-ヒドロキシ尿素類及びヒドロキサム酸類のクラスとは異なる化学構造を有する5-リボキシゲナーゼの阻害剤も式(1.0.0)の化合物と組み合わせて使用して、本発明のさらなる実施例を形成する。このような異なるクラスの例は、式(5.2.8)のN-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド類である。

【0511】

【化139】



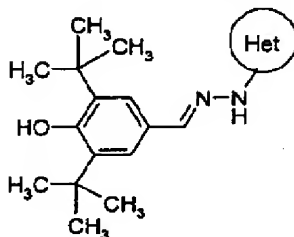
(5.2.8)



(5.2.9)

【0514】こうした化合物に関するさらなる説明は、Beers et al., "N-(5-substituted) thiophene-2-alkyl sulfonamides as potent inhibitors of 5-lipoxygenase," Bioorganic & Medicinal Chemistry 5(4) 779-786, 1997に見い出すことができる。

【0515】5-リボキシゲナーゼ阻害剤のさらに別個のクラスは、Cuadro et al., "Synthesis and biological evaluation of 2,6-di-tert-butylphenol hydrazone



(5.2.10)

【0517】式中、“Het”はベンゾオキサゾール-2-イル；ベンゾチザゾール-2-イル；ピリジン-2-イル；ピラジン-2-イル；ピリミジン-2-イル；4-フェニルピリミジン-2-イル；4,6-ジフェニルピリミジン-2-イル；4-メチルピリミジン-2-イル；4,6-ジメチルピリミジン-2-イル；4-ブチルピリミジン-2-イル；4,6-ジブチルピリミジン-2-イル；及び4-メチル-6-フェニルピリミジン-2-イルである。

【0518】式(5.2.8)のN-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド類、若しくは式

【0512】式中、Xは、OまたはSであり；R'は、メチル、イソプロピル、n-ブチル、n-オクチル、またはフェニルであり；及びRは、n-ペンチル、シクロヘキシル、フェニル、テトラヒドロ-1-ナフチル、1-若しくは2-ナフチル、またはCl、F、Br、CH₃、OCH₃、SCH₃、SO₂CH₃、CF₃、若しくはイソプロピルで一置換若しくは二置換されたフェニルである。好ましい化合物は、式(5.2.9)の化合物である。

【0513】

【化140】

s as 5-lipoxygenase inhibitors," Bioorganic & Medicinal Chemistry 6 173-180, 1998に説明される2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン類のクラスである。このタイプの化合物は式(5.2.10)で表される。

【0516】

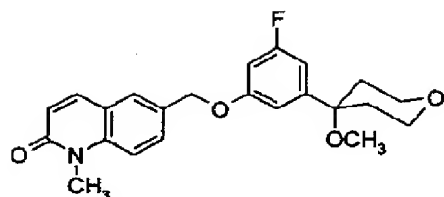
【化141】

(5.2.10)の2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン類、またはその上記に説明した誘導体のいずれかを式(1.0.0)の化合物と組み合わせて、本発明の実施例を形成する。

【0519】5-リボキシゲナーゼ阻害剤のさらに別個のクラスは、Zeneca ZD-2138が属するメトキシテトラヒドロピラン類のクラスである。ZD-2138は式(5.2.11)で表される。

【0520】

【化142】



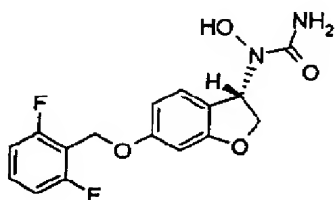
(5.2.11)

【0521】ZD-2138は、多数の種において経口で極めて選択的でありかつ極めて活性が高く、喘息及び慢性関節リウマチの経口投与による治療において評価されている。ZD-2138及びその誘導体に関するさらなる詳細は、Crawley et al., J. Med. Chem., 35 2600, 1992; 及びCrawley et al., J. Med. Chem. 36 295, 1993に開示されている。

【0522】5-リボキシゲナーゼ阻害剤のさらに別個のクラスは、SmithKlineBeechamの化合物であるSB-210661が属するクラスである。SB-210661は式(5.2.12)で表される。

【0523】

【化143】



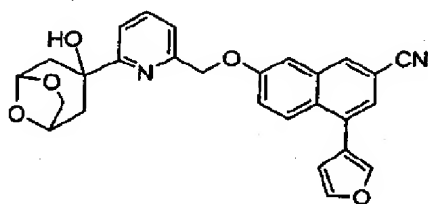
(5.2.12)

【0524】5-リボキシゲナーゼ阻害剤の2つのさらに別個の関連するクラスは、ビリジニル置換2-シアロナフタレン化合物の系列及び2-シアノキノリン化合物の系列(Merck Frosstが発見した)を含む。5-リボキシゲナーゼ阻害剤のこうした2つのクラ

スは、それぞれ式(5.2.13)及び(5.2.14)で表されるL-739,010及びL-746,530によって例示される。

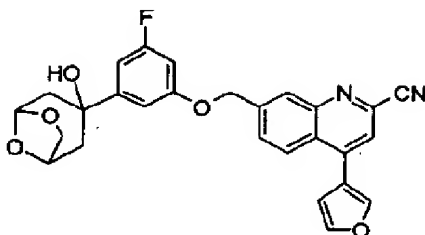
【0525】

【化144】



L-739,010

(5.2.13)



L-746,530

(5.2.14)

【0526】L-739,010及びL-746,530に関する詳細は、Dube et al., "Quinolines as potent 5-lipoxygenase inhibitors: synthesis and biological profile of L-746,530," Bioorganic & Medicinal Chemistry 8 1255-1260, 1998; 及びWO 95/03309 (Friese et al.) に開示されている。

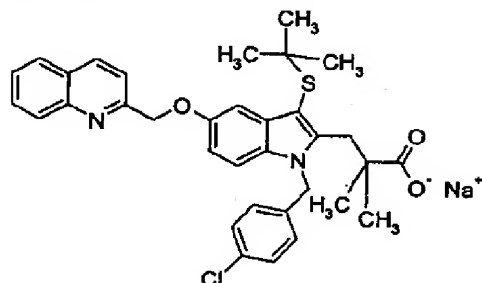
【0527】式(5.2.11)のZeneca ZD-2138を含むメトキシテトラヒドロピラン類のクラス; またはリード化合物である式(5.2.12)のSB-210661及びこれが属するクラス; またはL-739,010が属するビリジニル置換2-シアロナフタレン化合物の系列、若しくはL-746,530が属

する2-シアノキノリン化合物の系列; または上述のクラスのいずれかの上記に説明した誘導体のいずれかを式(1.0.0)の化合物と組み合わせて、本発明の実施例を形成する。

【0528】5-リボキシゲナーゼ酵素に加えて、ロイコトリエン類の生合成において重要な役割を果たす他の内因性薬剤は、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)である。この役割は間接的なものであり、5-リボキシゲナーゼ酵素の直接的な役割とは異なる。とは言え、ロイコトリエン類の細胞合成を阻害するために5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質のアンタゴニストを用い、そのようなものとして式(1.0.0)の

化合物と組み合わせて使用して、本発明の実施例を形成する。

【0529】5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質に結合し、それによって、存在するアラキドン酸の内因性プールの利用を阻害する化合物が、インドール及びキノリン構造から合成された；Ford-Hutchinson et al., *Ibid.*; Rouzer et al. "MK-886, a potent and specific leukotriene biosynthesis inhibitor blocks and reverses the membrane association of 5-lipoxygenase in ionophore-challenged leukocytes," *J. Biol. Chem.*



(5.2.15)

【0532】上述のインドール及びキノリンのクラスの化合物並びにこれが属する具体的な化合物であるMK-591、MK-886、及びBAY x1005、または上述のクラスのいずれかの上記に説明した誘導体のいずれかを式(1.0.0)の化合物と組み合わせて、本発明の実施例を形成する。

【0533】9, 2:ロイコトリエン類であるLTB₄、LTC₄、LTD₄、及びLTE₄のための受容体アンタゴニストと共に

式(1.0.0)の化合物の1種以上を、ロイコトリエン類であるLTB₄、LTC₄、LTD₄、及びLTE₄のための受容体アンタゴニストと組み合わせて使用する。炎症反応を仲介するという点でこうしたロイコトリエン類のうち最も重要なものは、LTB₄及びLTD₄である。こうしたロイコトリエン類の受容体のためのアンタゴニストのクラスを、下記の節において説明する。

【0534】L-651, 392を含む4-プロモ-2, 7-ジメトキシ-3H-フェノチアジン-3-オン類は、LTB₄のための強力な受容体アンタゴニストであり、米国特許第4,939,145号 (Guindon et al.) 及び

265 1436-42, 1990; and Gorenne et al., "[*(R)*-2-quinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-2-cyclopentyl acetic acid] (BAY x1005), a potent leukotriene synthesis inhibitor: effects on anti-IgE challenge in human airways," *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268 868-72, 1994を参照されたい。

【0530】MK-591はキフリボンナトリウムと呼ばれ、式(5.2.15)で表される。

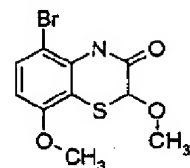
【0531】

【化145】

同第4,845,083号 (Lau et al.) に説明されている。L-651, 392は式(5.2.16)で表される。

【0535】

【化146】



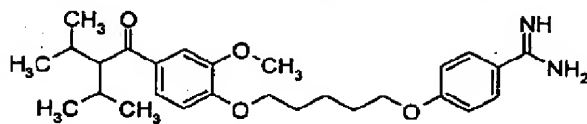
L-651,392

(5.2.16)

【0536】CGS-25019cを含むアミノ化合物のクラスは、米国特許第5,451,700号 (Morrissey及びSuh)；同第5,488,160号 (Morrissey)；及び同第5,639,768号 (Morrissey及びSuh) に説明されている。LTB₄のためのこうした受容体アンタゴニストは、式(5.2.17)で表されるCGS-25019cによって代表される。

【0537】

【化147】



CGS-25019c

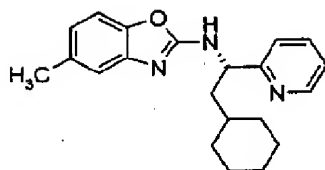
(5.2.17)

【0538】オンタゾラストは、LTB₄のための受容体アンタゴニストであるベンゾキサオールアミン類のクラスの1員であって、EP 535 521 (Anderskewitz et al.

1.) に説明されており、式(5.2.18)で表される。

【0539】

【化148】



オンタゾラスト

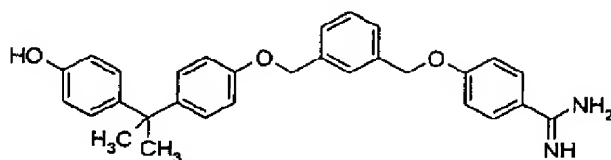
(5.2.18)

【0540】同じグループの研究者が、LTB₄のための受容体アンタゴニストであるベンゼンカルボキシイミダミド類のクラスも発見しており、これはWO 97/21670 (Anderskewitz et al.) 及びWO 98/11119 (Anderskewitz et al.) に説明されており、式(5.2.19)で

表されるB I I L 284/260によって代表される。

【0541】

【化149】



B I I L 284/260

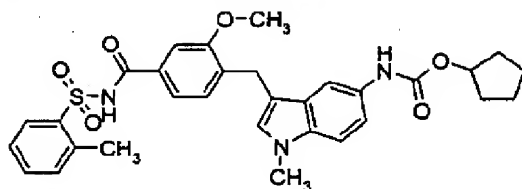
(5.2.19)

【0542】ザフィルルカストは、LTC₄、LTD₄、及びLTE₄のための受容体アンタゴニストであって、Accolate (登録商標) という名称で市販されている。これは、米国特許第4,859,692号 (Bernstein et al.) ; 同第5,319,097号 (Holohan及びEdwards) ; 同第5,294,636号 (Edwards及びSherwood) ; 同第5,482,963

号 ; 同第5,583,152号 (Bernstein et al.) ; 及び同第5,612,367号 (Timko et al.) に説明されている複素環アミド誘導体のクラスに属する。ザフィルルカストは式(5.2.20)で表される。

【0543】

【化150】



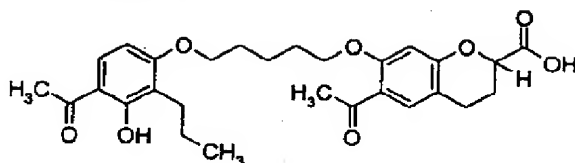
ザフィルルカスト

(5.2.20)

【0544】アブルカストは、Ro 23-3544 / 001 と呼ばれる LTD₄のための受容体アンタゴニストであり、式(5.2.21)で表される。

【0545】

【化151】



アブルカスト

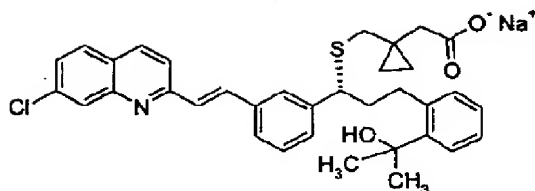
(5.2.21)

【0546】モンテルカストは、LTD₄のための受容体アンタゴニストであって、Singulair (登録商標) という名称で市販されており、米国特許第5,565,473号に説明されている。モンテルカストは式(5.

2.22) で表される。

【0547】

【化152】



モンテルカスト

(5.2.22)

【0548】LTD₄のための他の受容体アンタゴニストとしては、プラナルカスト、ベルルカスト（MK-679）、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト（CGP 45715A）、及びBAY x 7195が挙げられる。

【0549】L-651, 392を含む上述のフェノチアジン-3-オンのクラスの化合物；CGS-25019cを含むアミジノ化合物のクラス；オンタゾラストを含むベンゾキサオールアミンのクラス；BIIL 284/260によって代表されるベンゼンカルボキシイミダミド類のクラス；ザフィルルカストを含む複素環アミド誘導体；アブルカスト及びモンテルカスト並びにこれらが属する化合物のクラス；または上述のクラスのいずれかの上記に説明した誘導体のいずれかを式（1.0.0）の化合物と組み合わせて、本発明の実施例を形成する。

【0550】9.3：さらなる組合せを形成するために他の治療剤と共に

式（1.0.0）の化合物の1種以上を他の治療剤並びに非治療剤と一緒に使用して、本発明のさらなる実施例である組合せであって、本明細書において説明するかなりの数の様々な疾患、障害及び状態の治療において有用な組合せを形成する。前記実施例は、式（1.0.0）の化合物の1種以上を以下のものの1種以上と一緒に含む：

- (a) PDE4阻害剤；
- (b) 5-リボキシゲナーゼ（5-LO）阻害剤；または5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質（FLAP）アンタゴニスト；
- (c) 5-リボキシゲナーゼ（5-LO）の二重阻害剤及び血小板活性化因子（PAF）のアンタゴニスト；
- (d) LTB₄、LTC₄、LTD₄、及びLTE₄のアンタゴニストを含むロイコトリエンアンタゴニスト（LTRAs）；
- (e) セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、及びクロルフェニラミンを含む抗ヒスタミン性H₁受容体アンタゴニスト；
- (f) 胃保護性H₂受容体アンタゴニスト；
- (g) プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、偽性エフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリ

ン、塩酸キシロメタゾリン、及び塩酸エチルノルエピネフリンを含む、充血除去用に経口または局所投与されるα₁-及びα₂-アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮性交感神経作用剤；

(h) 5-リボキシゲナーゼ（5-LO）の阻害剤と組み合わせたα₁-及びα₂-アドレナリン受容体アゴニスト；

(i) 臭化イプラトロピウム；臭化チオトロピウム；臭化オキシトロピウム；ピレンゼピン；及びテレンゼピンを含む抗コリン作用剤；

(j) メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトルテロールメシラート、及びビルブテロールを含むβ₁-乃至β₄-アドレナリン受容体アゴニスト；

(k) テオフィリン及びアミノフィリン；

(l) クロモグリク酸ナトリウム；

(m) ムスカリン受容体（M1、M2、及びM3）アンタゴニスト；

(n) COX-1阻害剤（NSAIDs）；ロフェコキシブを含むCOX-2選択的阻害剤；及び一酸化窒素NSAIDs；

(o) インスリン様増殖因子タイプI（IGF-1）模倣薬；

(p) シクレソニド；

(q) プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルチカゾンプロピオナート、及びモメタゾンフロアートを含む、全身の副作用が低減した吸入グルココルチコイド類；

(r) トリプターゼ阻害剤；

(s) 血小板活性化因子（PAF）アンタゴニスト；

(t) 内因性炎症因子に対して活性のあるモノクローナル抗体；

(u) IPL 576；

(v) エタネルセプト、インフリキシマブ、及びD2E7を含む抗腫瘍壊死因子（TNFα）剤；

(w) レフルノミドを含むDMARDs；

(x) TCRペプチド；

(Y) インターロイキン変換酵素（ICE）阻害剤；

(Z) IMPDH阻害剤；

(a a) VLA-4 アントゴニストを含む接着分子阻害剤；
 (b b) カテプシン類；
 (c c) MAPキナーゼ阻害剤；
 (d d) グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤；
 (e e) キニン-B₁-及びB₂-受容体アントゴニスト；
 (f f) 様々な親水性基と一緒にあったオーロチオ基の形態の金；
 (g g) シクロスポリン、アザチオプリン、及びメトトレキサート等の免疫抑制剤；
 (h h) コルヒチン等の抗痛風剤；
 (i i) アロプリノール等のキサンチンオキシダーゼ阻害剤；
 (j j) プロベネシド、スルフィンピラゾン、及びベンズブロマロン等の尿酸排泄促進剤；
 (k k) 抗腫瘍薬、特に、ビンブラスチン及びビンクリスチン等のビンカルカロイドを含む抗有糸分裂薬；
 (l l) 成長ホルモン分泌促進剤；
 (m m) マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)、すなわち、ストロメライシン、コラゲナーゼ、及びゲラチナーゼ、並びにアグレカナーゼ；特にコラゲナーゼ-1 (MMP-1)、コラゲナーゼ-2 (MMP-8)、コラゲナーゼ-3 (MMP-13)、ストロメライシン-1 (MMP-3)、ストロメライシン-2 (MMP-10)、及びストロメライシン-3 (MMP-11) の阻害剤；
 (n n) トランスフォーミング増殖因子 (TGFβ)；
 (o o) 血小板由来増殖因子 (PDGF)；
 (p p) 塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 等の線維芽細胞増殖因子；
 (q q) 顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)；
 (r r) カプサイシン；
 (s s) NKP-608C；SB-233412 (タルネタント)；及びD-4418からなる群から選択される、タキキニンNK₁及びNK₃受容体アントゴニスト；
 (t t) UT-77及びZD-0892からなる群から選択されるエラスターゼ阻害剤；
 (u u) アデノシンA_{2a}受容体アゴニスト。

【0551】10.0：医薬組成物及び製剤

下記の説明は、式(1.0.0)の化合物を、望ましい場合には他の治療剤または非治療剤と一緒に、通例は従来の薬学的に許容可能なキャリアであるものと組み合わせることで、任意の患者について利用され、並びに任意の患者に対し治療している最中の疾患、障害または状態に適切な様々な投与経路に適した剤形を形成する様式に関する。

【0552】本発明の医薬組成物は、本発明の上記に説

明した阻害性化合物かまたは上記に説明したその薬学的に許容可能な塩の任意の1種以上を、薬学的に許容可能なキャリアと一緒に、関連技術において周知のこのようなキャリアの特性及び期待する性能に従って含む。

【0553】単一の剤形を製造するためにキャリア材料と組み合わせてよい有効成分の量は、治療される宿主及び個々の投与様式に応じて変化しよう。しかしながら、個々のいずれの患者についても、具体的な用量及び処方計画は、用いる個々の化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与時期、排泄速度、薬物の組合わせ、及び治療する医師の判断、並びに治療される個々の疾患の程度を含めた様々な要因に依存することは理解できよう。有効成分の量はまた、有効成分と共に共投与される治療剤または予防剤（もしあれば）にも依存する可能性がある。

【0554】本発明の上記に説明した化合物は、酸、エステル、または、説明した化合物が属する他の化学的クラスの化合物の形態で利用してよい。こうした化合物を、上記に詳細に説明した従来技術において周知の手順に従って様々な有機及び無機酸並びに塩基から誘導された薬学的に許容可能な塩類の形態で利用することも、本発明の範囲内にある。式(1.0.0)の化合物を含む有効成分はしばしばその塩の形態で利用され、特に、該塩形態が、前記有効成分の遊離形態または従来利用されている前記有効成分の何らかの他の塩形態と比較して、改良された薬動学的特性を前記有効成分に与える場合にそうである。前記有効成分の薬学的に許容可能な塩形態は、従来持たなかった望ましい薬動学的特性を前記有効成分にまず与えるもの、さらには体内での治療活性に関して前記有効成分の薬力学にプラスの影響を与えるものであってもよい。

【0555】好ましい影響を受ける可能性がある前記有効成分の薬動学的特性としては、例えば、前記有効成分が細胞膜を通して輸送される際の様式であって、前記有効成分の吸収、分布、生体内変化及び排泄に直接的でプラスの影響を結果として与えることができるような様式が挙げられる。医薬組成物の投与経路は重要であり、様々な解剖学的、生理学的及び病理学的要因が生物学的利用率に重大な影響を与える可能性はあるが、前記有効成分の溶解度は、通常は、利用される具体的なその塩形態の性質に依存する。さらに、当業者であれば理解できるように、前記有効成分の水溶液は、治療される患者の体内への前記有効成分の吸収を最も速やかにしようが、その一方、脂質溶液及び懸濁液並びに固体剤形は、前記有効成分の吸収をより遅くしよう。安全性、簡便さ、及び経済性の理由から、前記有効成分の経口摂取が最も好ましい投与経路であるが、このような経口剤形の吸収は、極性等の物理的特性、胃腸粘膜の刺激によって起きる嘔吐、消化酵素及び低pHによる分解、食物または他の薬物の存在下での不規則な吸収または推進、並びに粘膜、腸

内細菌叢または肝臓の酵素による代謝によって悪影響を受ける可能性がある。前記有効成分を薬学的に許容可能な様々な塩形態にすることは、経口剤形の吸収に関して生じる上述の諸問題のうちの1つ以上を解決または軽減するのに有効となりうる。

【0556】上記に詳述した薬学的に許容可能な塩の中で好ましいものとしては、酢酸塩、ベシラート、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバル酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシラート、及びトロメタミンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0557】本発明の化合物が、このような薬学的に許容可能な塩類を形成できる基を1個よりも多く含む場合、多塩形態が本発明の範囲内に含まれる。代表的な多塩形態の例としては、二酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、二リン酸塩、二ナトリウム、及び三塩酸塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0558】本発明の医薬組成物は、本発明の上記に説明した阻害性化合物かまたは上記に説明したその薬学的に許容可能な塩の任意の1種以上を、薬学的に許容可能なキャリアと一緒に、関連技術において周知のこのようなキャリアの特性及び期待する性能に従って含む。

【0559】本明細書において使用する“キャリア”という用語には、許容可能な希釈剤、賦形剤、アジュバント、ビヒクル、溶解助剤、粘度調節剤、保存剤、及び最終的な医薬組成物に好ましい特性を付与するための、当業者に周知の他の物質が含まれる。このようなキャリアを説明するために、本発明の医薬組成物において使用できる薬学的に許容可能なキャリアについて下記に簡単に考察し、その後、様々なタイプの成分についてより詳細に説明する。代表的なキャリアとしては、イオン交換組成物；アルミナ；ステアリン酸アルミニウム；レシチン；血清タンパク質の例えばヒト血清アルブミン；リン酸塩；グリシン；ソルビン酸；ソルビン酸カリウム；飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物；水素化パーム油；水；塩類または電解質の例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩；コロイドシリカ；三ケイ酸マグネシウム；ポリビニルピロリドン；セルロースに基づく物質の例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース；ポリエチレングリコール；ポリアクリレート類；ワックス類；ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー類；並びに羊毛脂が挙げられるが、決してこれらに限定されるものではない。

【0560】より詳細には、本発明の医薬組成物において使用するキャリアは、以下の節に記述するものから本

質的になる群から独立して選択される構成員である様々なクラス及び種類の添加剤を含む。

【0561】所望のまたは予め定められたpHを得るために、酸性化剤及びアルカリ性化剤を加える。酸性化剤には、例えば酢酸、氷酢酸、リンゴ酸、及びプロピオン酸が含まれる。より強い酸の例えば塩酸、硝酸及び硫酸も使用できるが、好ましさの程度がより低い。アルカリ性化剤としては、例えばエデトール、炭酸カリウム、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、及び水酸化ナトリウムが挙げられる。活性アミン基を含むアルカリ性化剤の例えばジエタノールアミン及びトロラミンも使用してよい。

【0562】医薬組成物をかなりの圧力下でエアロゾルとして送達する予定である場合、エアロゾル噴射剤が必要である。このような噴射剤としては、例として、許容可能なフルオロクロロ炭化水素の例えばジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、及びトリクロロモノフルオロメタン；窒素；または揮発性炭化水素の例えばブタン、プロパン、イソブタン若しくはこれらの混合物が挙げられる。

【0563】不都合な状態になりやすい皮膚の領域に、または細菌、真菌若しくは原虫による感染に対して皮膚を露出するような持続性の擦過傷若しくは切り傷に本医薬組成物を局所適用する場合、抗菌剤、抗真菌剤及び抗原虫剤を含む抗微生物剤を加える。抗微生物剤としては、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウム、及びソルビン酸等の化合物が挙げられる。抗真菌剤としては、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、及び安息香酸ナトリウム等の化合物が挙げられる。

【0564】抗微生物性保存剤は、有害となる可能性のある微生物の増殖に対して本発明の医薬組成物を保護するために加える。微生物は通常は水相に侵入するが、場合によっては組成物の油相中でも増殖する可能性がある。従って、水溶性及び脂溶性の両方を有する保存剤が望ましい。適切な抗微生物性保存剤としては、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、プロピオン酸塩、フェノキシエタノール、メチルパラベンナトリウム、プロピルパラベンナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ヒダントイン誘導体、第四級アンモニウム化合物及び陽イオン性ポリマー類、イミダゾリジニル尿素、ジアゾリジニル尿素、並びにエチレンジアミン四酢酸(EDTA)三ナトリウムが挙げられる。保存剤は、好ましくは全組成物の約0.01～約2.0重量%の範囲にわたる量で用いられる。

【0565】本医薬組成物自体に存在するかまたは使用環境中に存在する酸化剤による損傷または劣化から本組成物の成分の全てを保護するために、抗酸化剤の例えば

アノキソマー、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、次亜リン酸、メタ重亜硫酸カリウム、没食子酸プロピルオクチル及びドデシル、メタ重亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、並びにトコフェロール類を加える。

【0566】組成物の所望のpHを確立した後、外部物質の影響及び組成物の成分の平衡移動の影響を受けないように維持するために、緩衝剤を使用する。緩衝剤は、医薬組成物の製造の当業者が熟知しているものの中から選択でき、例えば酢酸カルシウム、メタリン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、及び酒石酸である。

【0567】医薬組成物のイオン強度を維持する助けとするために、また、分解性化合物及び金属に結合してこれらを有効に除去するために、キレート化剤を使用し、これには例えばエデト酸二カリウム、エデト酸二ナトリウム、及びエデト酸が含まれる。

【0568】本発明の医薬組成物を局所適用する予定である場合、皮膚科学的活性剤の例えば下記の薬剤を加える：創傷治癒剤の例えばペプチド誘導体、酵母、パンテノール、ヘキシルレゾルシノール、フェノール、塩酸テトラサイクリン、ラミン及びキネチン；皮膚癌の治療のためのレチノイドの例えばレチノール、トレチノイン、イソトレチノイン、エトレチネート、アシトレチン、及びアロチノイド；皮膚感染の治療のための緩和な抗菌剤の例えばレゾルシノール、サリチル酸、過酸化ベンゾイル、エリスロマイシン、過酸化ベンゾイル、エリスロマイシン、及びクリンダマイシン；体部白癬、足部白癬、カンジダ症及びでん風の治療のための抗真菌剤の例えばグリセオフルビン、アゾール類の例えばミコナゾール、エコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、及びケトコナゾール、並びにアリルアミン類の例えばナフチフィン及びテルフィナフィン；皮膚の単純疱疹、帯状疱疹、及び水痘の治療のための抗ウイルス剤の例えばアシクロビル、ファムシクロビル、及びバラシクロビル；そう痒症、アトピー性及び接触性皮膚炎の治療のための抗ヒスタミン薬の例えばジフェンヒドラミン、テルフェナジン、アステミゾール、ロラタジン、セチリジン、アクリバスチン、及びテメラスチン；疼痛、刺激及びそう痒を緩和するための局所麻酔薬の例えばベンゾカイン、リドカイン、ジブカイン、及び塩酸プラモキシシン；疼痛及び炎症を緩和するための局所鎮痛薬の例えばサリチル酸メチル、ショウノウ、メントール、及びレゾルシノール；感染を防ぐための局所消毒薬の例えば塩化ベンザルコニウム及びポビドンヨウ素；並びにビタミン及びその誘導体の例えばトコフェロール、酢酸トコフェロール、レチノイン酸及びレチノール。

【0569】安定な製剤を製造するための助剤として分散剤及び沈殿防止剤を使用し、これには例えばポリギナン、ポビドン、及び二酸化ケイ素が含まれる。

【0570】皮膚軟化剤は、皮膚、特に過度の水分喪失

のために乾燥した皮膚を軟化し、和らげるための、好ましくは非油性で水溶性の薬剤である。このような薬剤は、局所適用のための本発明の医薬組成物と共に使用され、例えば下記のものがこれに含まれる：炭化水素油及びワックス類、トリグリセリドエステル、アセチル化モノグリセリド、 C_{10} ～ C_{20} 脂肪酸のメチル及びその他のエステル、 C_{10} ～ C_{20} 脂肪酸、 C_{10} ～ C_{20} 脂肪族アルコール、ラノリン及び誘導体、多価アルコールエステルの例えばポリエチレングリコール（200～600）のエステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ワックスエステル、リン脂質、及びステロール；水中油滴型エマルジョンを製造するために使用する乳化剤；賦形剤の例えばラウロカプラム及びポリエチレングリコールモノメチルエーテル；湿潤剤の例えばソルビトール、グリセリン及びヒアルロン酸；軟膏基剤の例えばペトロラタム、ポリエチレングリコール、ラノリン、及びポロキサマー；浸透促進剤の例えばジメチルイソソルビド、ジエチルグリコールモノエチルエーテル、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、及びジメチルスルホキシド（DMSO）；保存剤の例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、ヒダントイン誘導体、塩化セチルピリジニウム、プロピルパラベン、第四級アンモニウム化合物の例えば安息香酸カリウム、及びチメロサール；シクロデキストリン類を含む金属イオン封鎖剤；溶媒の例えばアセトン、アルコール、アミン水和物、ブチルアルコール、トウモロコシ油、綿実油、酢酸エチル、グリセリン、ヘキシレングリコール、イソプロピルアルコール、イソステアリルアルコール、メチルアルコール、塩化メチレン、鉱油、落花生油、リン酸、ポリエチレングリコール、ポリオキシプロピレン15ステアリルエーテル、プロピレングリコール、プロピレングリコールジアセテート、ゴマ油、及び精製水；安定剤の例えばカルシウムサッカレート及びチモール；界面活性剤の例えば塩化ラビリウム；ラウレス4、すなわち α -ドデシル- ω -ヒドロキシポリ（オキシ-1, 2-エタンジイル）、またはポリエチレングリコールモノドデシルエーテル。

【0571】水中油滴型エマルジョンが本発明の医薬組成物のベースである場合、このエマルジョンを製造するために乳化剤（乳化剤、剛化剤及びエマルジョン佐剤を含む）を使用する。このような乳化剤としては、例えば下記のものが含まれる：非イオン性乳化剤の例えば C_{10} ～ C_{20} 脂肪族アルコール、及び2～20モルのエチレンオキシドまたはプロピレンオキシドと縮合した前記脂肪族アルコール、2～20モルのエチレンオキシドと縮合した（ C_6 ～ C_{12} ）アルキルフェノール、エチレングリコールのモノ-及びジ- C_{10} ～ C_{20} 脂肪酸エステル、 C_{10} ～ C_{20} 脂肪酸モノグリセリド、ジエチレングリコール、MW200～6000のポリエチレングリコール、

MW200～3000のポリプロピレングリコール、並びに特にソルビトール、ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビトール、ポリオキシエチレンソルビタン、親水性ワックスエステル、セトステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラノリンアルコール、コレステロール、モノー及びジグリセリド、グリセリルモノステアレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、エチレングリコール及びポリオキシエチレングリコールの混合モノー及びジステアリン酸エステル、プロピレングリコールモノステアレート、並びにヒドロキシプロピルセルロース。活性アミン基を含む乳化剤も使用でき、一般に陰イオン性乳化剤、例として脂肪酸セッケンの例えば $C_{10} \sim C_{20}$ 脂肪酸のナトリウム、カリウム及びトリエタノールアミンセッケン；($C_{10} \sim C_{30}$)アルキル硫酸アルカリ金属塩、アンモニウム塩または置換アンモニウム塩、($C_{10} \sim C_{30}$)アルキルスルホナート、並びに($C_{10} \sim C_{50}$)アルキルエトキシエーテルスルホナートが含まれる。他の適切な乳化剤としては、ひまし油及び水素化ひまし油；レシチン；並びに2-プロペン酸のポリマーとアクリル酸のポリマーの両者がショ糖及び／またはペンタエリトリトールのアリルエーテルで架橋されたもので、様々な粘度を有し、製品名carbomer 910、934、934P、940、941、及び1342によって識別されるものが挙げられる。活性アミン基を有する陽イオン性乳化剤も使用でき、例えば第四級アンモニウム、モルホリウム及びピリジニウム化合物に基づくものがこれに含まれる。同様に、活性アミン基を有する両性乳化剤の例えばココベタイン類、ラウリルジメチルアミノオキシド及びココイルイミダズリンも使用できる。また有用な乳化剤及び剛化剤としては、セチルアルコール及びステアリン酸ナトリウム；並びにエマルジョン佐剤の例えばオレイン酸、ステアリン酸、及びステアリルアルコールが挙げられる。

【0572】賦形剤としては、例えばラウロカプラム及びポリエチレングリコールモノメチルエーテルが挙げられる。

【0573】本発明の医薬組成物を局所適用する予定である場合、浸透促進剤を使用でき、例えばジメチルイソソルビド、ジエチルグリコールモノエチルエーテル、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、及びジメチルスルホキシド(DMSO)がこれに含まれる。このような組成物は一般に、軟膏基剤の例えばペトロラタム、ポリエチレングリコール、ラノリン、及びポロキサマー(ポリオキシエチレンとポリオキシプロピレンとのブロックコポリマー)も含み、これらは界面活性剤または乳化剤としても役立つ。

【0574】本発明の医薬組成物を周囲の微生物による分解性の攻撃から保護するために保存剤を使用し、これには、例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、ヒダ

ントイン誘導体、塩化セチルピリジニウム、モノチオグリコール、フェノール、フェノキシエタノール、メチルパラベン、イミダズリジニル尿素、デヒドロ酢酸ナトリウム、プロピルパラベン、第四級アンモニウム化合物、特にポリキセトニウムクロリド等のポリマー、安息香酸カリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、及びチメロサルが含まれる。

【0575】本発明の医薬組成物の安定性を改良するために金属イオン封鎖剤を使用し、これには例えば、様々な材料と共に包接複合体を形成できる天然の環状オリゴ糖類の系列であって、様々な環サイズを有するシクロデキストリン類が含まれ、環中に6つ、7つ及び8つのグリコール残基を有するものを一般にそれぞれ α -シクロデキストリン類、 β -シクロデキストリン類、及び γ -シクロデキストリン類と呼ぶ。適切なシクロデキストリン類としては、例えば α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、 δ -シクロデキストリン及び陽イオン化シクロデキストリン類が挙げられる。

【0576】本発明の医薬組成物を製造する際に使用できる溶媒としては、例えばアセトン、アルコール、アミン水和物、ブチルアルコール、トウモロコシ油、綿実油、酢酸エチル、グリセリン、ヘキシレングリコール、イソプロピルアルコール、イソステアリルアルコール、メチルアルコール、塩化メチレン、鉱油、落花生油、リン酸、ポリエチレングリコール、ポリオキシプロピレン15ステアリルエーテル、プロピレングリコール、プロピレングリコールジアセテート、ゴマ油、及び精製水が挙げられる。

【0577】使用するのに適した安定剤としては、例えばカルシウムサッカレート及びチモールが挙げられる。

【0578】所望の粘度及び取扱特性を得るために、局所適用のための製剤において剛化剤が一般に使用され、これには例えばセチルエステルワックス、ミリスチルアルコール、パラフィン、合成パラフィン、乳化ワックス、ミクロクリスタリンワックス、白ろう及び黄ろうが含まれる。

【0579】本発明の医薬組成物に様々な所望の特性を与え、得られる結果を改良するために、しばしば糖類を使用し、これには、例えば下記の単糖類、二糖類及び多糖類が含まれる：例えばグルコース、キシロース、フルクトース、レオース、リボース、ペントース、アラビノース、アロース、タロース、アルトロース、マンノース、ガラクトース、乳糖、ショ糖、エリトロース、グリセルアルデヒド、またはこれらの任意の組合わせ。

【0580】本発明の多成分医薬組成物に安定性を与え、こうした組成物の既存の特性を向上させ、前記組成物に望ましい新たな特性を与えるために、界面活性剤を用いる。界面活性剤は湿潤剤、消泡剤として、水の表面

張力を低下させるために、また、乳化剤、分散剤及び浸透剤として用いられ、例えば下記のものが含まれる：塩化ラビリウム；ラウレス4、すなわち α -ドデシル- ω -ヒドロキシ-ポリ（オキシ-1，2-エタンジイル）、またはポリエチレングリコールモノドデシルエーテル；ラウレス9、すなわち平均エチレンオキシド基が約9個／分子であるポリエチレングリコールモノドデシルエーテル類の混合物；モノエタノールアミン；ノノキシノール4、9及び10、すなわちポリエチレングリコールモノ（*p*-ノニルフェニル）エーテル；ノノキシノール15、すなわち α -（*p*-ノニルフェニル）- ω -ヒドロキシペンタデカ（オキシエチレン）；ノノキシノール30、すなわち α -（*p*-ノニルフェニル）- ω -ヒドロキシトリアコンタ（オキシエチレン）；ポロキサレン、すなわちポリエチレン-ポリプロピレングリコール型の非イオン性ポリマー、MW=約3000；ポロキサマー（軟膏基剤に関する検討で上記に詳述した）；ポリオキシル8、40及び50ステアレート、すなわち、ポリ（オキシ-1，2-エタンジイル） α -ヒドロ- ω -ヒドロキシオクタデカノエート；ポリオキシル10オレイルエーテル、すなわち、ポリ（オキシ-1，2-エタンジイル） α -〔（Z）-9-オクタデセニル- ω -ヒドロキシ；ポリソルベート20、すなわち、ソルビタンモノドデカノエートポリ（オキシ-1，2-エタンジイル）；ポリソルベート40、すなわち、ソルビタンモノヘキサデカノエートポリ（オキシ-1，2-エタンジイル）；ポリソルベート60、すなわち、ソルビタンモノオクタデカノエートポリ（オキシ-1，2-エタンジイル）；ポリソルベート65、すなわち、ソルビタントリオクタデカノエートポリ（オキシ-1，2-エタンジイル）；ポリソルベート80、すなわち、ソルビタンモノ-9-モノデセノエートポリ（オキシ-1，2-エタンジイル）；ポリソルベート85、すなわち、ソルビタントリ-9-オクタデセノエートポリ（オキシ-1，2-エタンジイル）；ラウリル硫酸ナトリウム；ソルビタンモノラウレート；ソルビタンモノオレエート；ソルビタンモノパルミテート；ソルビタンモノステアレート；ソルビタンセスキオレエート；ソルビタントリオレエート；並びにソルビタントリステアレート。

【0581】本発明の医薬組成物は、当業者には十分に理解されているごく簡単な方法を使用して製造できる。本発明の医薬組成物が単純な水溶液及び／または他の溶媒の溶液である場合、全組成物の様々な成分を任意の実際的な順序で互いに一緒にする。この順序は主として簡便さを考慮して決定されよう。水溶性は低い、水にとつての共溶媒と同じ共溶媒中への十分な溶解度を有する成分は、全てを該共溶媒中に溶解し、その後その共溶媒溶液をキャリアの水部分に加えると、その溶液中の溶質は水に溶解しよう。この分散／溶解プロセスを助けるために、界面活性剤を用いることができる。

【0582】本発明の医薬組成物をエマルションの形態とする予定である場合、医薬組成物の諸成分を以下の一般的な手順に従って一緒にする。連続水相をまず、約60～約95℃、好ましくは約70～約85℃の範囲内の温度に加熱する。使用温度の選択は、水中油滴型エマルションを構成する成分の物理的及び化学的性質に依存する。連続水相が選択した温度に達したら、最終的な組成物の諸成分のうちこの段階で加えるべき成分を水と混合し、高速攪拌下で水中に分散させる。次いで水の温度をほぼその元のレベルに戻し、その後、次の段階の組成物の成分を中程度の攪拌下でこの組成物混合物に加え、最初の2段階の成分に応じて約5～約60分間、好ましくは約10～約30分間、混合を続ける。その後、残りの段階において何らかの成分を加えるために、組成物混合物を約20～約55℃にまで放冷するか、または人為的に冷却させる。その後、全組成物中で本来の予め定められた水の濃度に達するのに十分な量の水を加える。

【0583】本発明によれば、本医薬組成物は、無菌の注射可能な製剤の例えば無菌の注射可能な水性または油性懸濁液剤の形態であってもよい。この懸濁液剤は、適切な分散剤または湿潤剤及び沈殿防止剤を使用して、従来技術において周知の技術に従って製剤化できる。無菌の注射可能な製剤は、非経口用として許容可能な無毒の希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な液剤または懸濁液剤、例えば1，3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。用いることができる許容可能なビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液及び等張食塩液が含まれる。さらに、無菌の不揮発性油が溶媒または懸濁媒質として従来用いられている。この目的で、合成モノ-またはジグリセリドを含めて、いかなる刺激の少ない不揮発性油も用いることができる。脂肪酸の例えばオレイン酸及びそのグリセリド誘導体が注射可能製剤の製造において有用であり、薬学的に許容可能な天然油の例えばオリーブ油またはひまし油、特にこれらのポリオキシエチル化形のものも有用である。こうした油性液剤または懸濁液剤は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤の例えばR_h、H C I Xまたはこれらに類似のアルコールを含んでもよい。

【0584】本発明の医薬組成物は、口腔に許容される剤形で経口投与できる。これにはカプセル、錠剤、水性懸濁液剤または液剤が含まれるが、これらに限定されない。経口用の錠剤の場合、一般に使用されるキャリアとしては乳糖またはコーンスターチが含まれる。滑沢剤の例えばステアリン酸マグネシウムも一般に加える。カプセル形態での経口投与の場合に有用な希釈剤としては、乳糖及び乾燥コーンスターチが挙げられる。経口用として水性懸濁液剤が必要な場合、有効成分を乳化剤及び沈殿防止剤と組み合わせる。希望するなら、特定の甘味剤、着香剤または着色剤も加えてよい。他に、本発明の医薬組成物を直腸投与用坐剤の形態で投与してもよい。

こうしたものは、室温では固体であるが直腸温では液体であり、従って、直腸内で融解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬剤とを混合することによって製造できる。こうした材料としては、カカオ脂、密ろう及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【0585】本発明の医薬組成物は、特に、局所適用によって容易に到達できる領域または器官が治療標的に含まれる場合、局所投与することもできる。これには眼、皮膚、または下部消化管の疾患が含まれる。適切な局所製剤は、こうした領域または器官の各々について容易に製造される。

【0586】下部消化管への局所適用は、上記に説明したように、肛門坐剤製剤または適切な浣腸製剤によって達成できる。局所活性経皮パッチも使用できる。

【0587】局所適用の場合、1種以上のキャリア中に懸濁または溶解させた有効成分を含む適切な軟膏中に本医薬組成物を配合できる。本発明の化合物を局所投与するためのキャリアとしては、鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水が挙げられるが、これらに限定されるものではない。他に、1種以上の薬学的に許容可能なキャリア中に懸濁または溶解させた有効成分を含む適切なローション剤またはクリーム中に本医薬組成物を配合できる。適切なキャリアとしては、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート、セチルエステルワックス、セテアルアルコール、2-オクタルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0588】本発明の範囲内の医薬組成物としては、本明細書に説明するように、PDE4活性の調節作用によって仲介されるかまたはこの調節作用に伴う疾患、障害及び状態の治療または予防に必要な、治療上有効な量の本発明の化合物を含む有効成分が、全身投与に適した剤形で供給されるものが含まれる。このような医薬組成物は、下記による送達に適した液体剤形中に前記有効成分を含む：(1)動脈内、皮内、経皮、皮下、筋肉内、髄腔内、くも膜下または静脈内への注射または注入、その場合、前記有効成分は、(a)液剤中に溶質として含まれる；(b)エマルションの不連続相中または逆エマルション（注射若しくは注入されると逆転する）の不連続相中に含まれ、前記エマルションは適切な乳化剤を含む；または(c)懸濁液剤中にコロイド状若しくは微粒状の懸濁物質として含まれ、前記懸濁液剤は適切な沈殿防止剤を含む；(2)適切な身体組織または体腔内にデポー剤として注射または注入、その場合、前記組成物は前記有効成分の貯蔵所を提供し、その後、前記有効成分を全身に分布させるために遅延放出、持続放出及び／または制御放出する；(3)前記医薬組成物を、適切な固体剤形で、適切な身体組織または体腔内にインスチレー

ション、吸入または吹入、その場合、前記有効成分は、(a)前記有効成分を遅延放出、持続放出及び／または制御放出する固体植込み組成物中に含まれる；(b)肺に吸入させるための粒状組成物中に含まれる；または(c)適切な身体組織または体腔内に吹込むための粒状組成物中に含まれ、その場合、前記組成物は所望により、前記有効成分を遅延放出、持続放出及び／または制御放出する；或いは(4)前記有効成分を経口送達するのに適した固体または液剤形態の医薬組成物を摂取、その場合、前記有効成分は(a)固体剤形中に含まれる；または(b)液体剤形中に含まれる。

【0589】上記に説明した医薬組成物の具体的な剤形には下記のものが含まれる：(1)室温では固体であるが体温では融解する基剤を含み、これに含浸されている有効成分を周囲の身体組織中へ徐々に放出し、そこで有効成分は吸収及び輸送されて全身投与が達成されるような、特殊なタイプの植込み剤としての坐剤；(2)下記からなる群から選択される固体経口剤形(a)遅延放出型の経口錠剤、カプセル、カプレット、ロゼンジ、トローチ、及び多粒子；(b)治療される患者の胃での放出及び吸収を阻止し、胃から離れた部位への送達を促進する腸溶錠及びカプセル；(c)最高24時間まで制御された様式で有効成分を全身送達する、持続放出型の経口錠剤、カプセル、及び微粒子；(d)速溶錠；(e)カプセル封入液剤；(f)口腔用パスタ剤；(g)治療される患者の食物中に取り入れた、または取り入れるための顆粒形態；並びに(h)液剤、懸濁液剤、エマルション、逆エマルション、エリキシル剤、エキス剤、チンク剤、及び濃縮薬からなる群から選択される液体経口剤形。

【0590】本発明の範囲内の医薬組成物としては、本明細書に説明するように、PDE4活性の調節作用によって仲介されるかまたはこの調節作用に伴う疾患、障害及び状態の治療または予防に必要な、治療上有効な量の本発明の化合物を含む有効成分が、治療される患者に局所投与するのに適した剤形で供給されるものが含まれる。前記医薬組成物は、前記有効成分の下記による送達に適した液体剤形中に前記有効成分を含む：(1)動脈内、関節内、軟骨内、肋骨内、嚢胞内、皮内、経皮、束内、靭帯内、髄内、筋肉内、鼻腔内、神経内、眼内（すなわち眼科投与）、骨内、骨盤内、心膜内、髄腔内、胸骨内、滑液嚢内、足根骨内、またはくも膜下への注射または注入；前記有効成分を前記局所部位へ遅延放出、制御放出及び／または持続放出する成分を含み；その場合、前記有効成分は、(a)液剤中に溶質として含まれる；(b)エマルションの不連続相中または逆エマルション（注射若しくは注入されると逆転する）の不連続相中に含まれ、前記エマルションは適切な乳化剤を含む；または(c)懸濁液剤中にコロイド状若しくは微粒状の懸濁物質として含まれ、前記懸濁液剤は適切な沈殿防止

剤を含む；或いは（２）前記有効成分を前記局所部位に送達するためにデポー剤として注射または注入；その場合、前記組成物は前記有効成分の貯蔵所を提供し、その後、前記有効成分を前記局所部位中へ遅延放出、持続放出及び／または制御放出し、前記組成物は、前記有効成分が主として局所活性を有し、全身キャリアオーバー活性をほとんど有しないことを確実にする成分も含む；或いは、前記医薬組成物は、前記阻害剤の下記による送達に適した固体形態中に前記有効成分を含む；（３）局所部位へのインスチレーション、吸入または吹入、その場合、前記有効成分は、（a）前記局所部位に配置される固体植込み組成物中に含まれ、前記組成物は所望により、前記有効成分を前記局所部位へ遅延放出、持続放出及び／または制御放出する；（b）肺を含む局所部位中へ吸入させる粒状組成物中に含まれる；または（c）局所部位中へ吹込むための粒状組成物中に含まれ、その場合、前記組成物は、前記有効成分が主として局所活性を有し、全身キャリアオーバー活性をほとんど有しないことを確実にする成分を含み、所望により前記有効成分を前記局所部位へ遅延放出、持続放出及び／または制御放出する。眼科用には、本医薬組成物を、等張でpH調整済みの無菌生理的食塩水中の微粉状懸濁液剤として、または好ましくは、等張でpH調整済みの無菌生理的食塩中の液剤として（塩化ベンジルアルコニウム等の保存剤は含んでも含まなくてもよい）配合できる。他に、眼科用には、本医薬組成物をベトロラタム等の軟膏中に配合してもよい。

【0591】本発明の医薬組成物は、ネブライザー、乾燥粉末吸入器または定量噴霧型吸入器を使用して鼻エアロゾルまたは吸入によって投与することもできる。このような組成物は、医薬製剤の技術において周知の技術に従って製造されるものであって、ベンジルアルコール若しくは他の適切な保存剤、生物学的利用率を高めるための吸収促進剤、ヒドロフルオロカーボン類、及び／または他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を用いて、生理的食塩水中の液剤として製造できる。

【0592】既に言及したように、本発明の式（1.0.0）の有効成分を適切な液体形態の医薬組成物として、治療される患者に注射または注入によって全身投与できる。患者の体内には、適切に製剤化された医薬組成物が注射または注入されると、治療される患者の全身及び全器官系に浸透することを可能にするような、多数の部位及び器官系がある。注射は、通常は注射器で単一の用量の医薬組成物を関係組織に押込むものである。最も一般的なタイプの注射は、筋肉内、静脈内、及び皮下である。これに対し、注入は、医薬組成物を関係組織に徐々に導入するものである。最も一般的なタイプの注入は、静脈内である。他のタイプの注射または注入は、動脈内、皮内、経皮（皮下を含む）、または、髄腔内、特にくも膜下を含む。こうした液体医薬組成物において

は、有効成分は、溶液中の溶質として含まれてよい。これが、このような組成物の最も一般的な、最も好ましいタイプであるが、有効成分は妥当な程度に良好な水溶性を有する塩形態であることが要求される。水（または生理的食塩水）が、このような組成物にとって明らかに最も好ましい溶媒である。場合により過飽和溶液も使用できるが、これは安定性の問題があるため、日常的に用いるのには実用的でない。

【0593】時に起きることがあるように、必要な程度の水溶性を有する式（1.0.0）の何らかの化合物の形態が得られない場合、エマルションを製造することは当業者の熟練の範囲内である。エマルションは、1種の液体の小球（不連続相または内部相）が、これと不混和性である第2の液体（連続相または外部相）全体にわたって分散したものである。これら2液体は、薬学的に許容可能な乳化剤を使用することで乳化状態に維持される。従って、有効成分が非水溶性油である場合、これが不連続相であるようなエマルションとして投与できる。また、有効成分が非水溶性であるが、水と不混和性である溶媒中に溶解し得る場合にも、エマルションを使用できる。有効成分は、水中油滴型エマルションと呼ばれるものの不連続相または内部相として使用するのが最も一般的と思われるが、これは、油中水滴型エマルションと一般に呼ばれる逆エマルションの不連続相または内部相としても使用できる可能性がある。この場合、有効成分は水に可溶性であり、単純な水溶液として投与できる可能性がある。しかし、逆エマルションは、血液等の水性媒質に注射または注入されると逆転し、水溶液を使用して得ることができるよりも迅速かつ効果的に有効成分を水性媒質中へ分散させることができるという利点を提供する。逆エマルションは、従来技術において周知の薬学的に許容可能な適切な乳化剤を使用して製造される。有効成分の水溶性に限界がある場合、薬学的に許容可能な適切な沈殿防止剤を使用して製造された懸濁液剤中のコロイド状または微粒状の懸濁物質としても投与できる。有効成分を含む懸濁物質を、遅延放出、持続放出及び／または制御放出組成物として製剤化することもできる。

【0594】全身投与は、液体の注射または注入によって実行されることが最も多いが、有効成分を固体として送達するのが有利であるか、または必要な状況が数多くある。固体の全身投与は、有効成分を含む適切な剤形の医薬組成物をインスチレーション、吸入または吹入することによって実行される。有効成分のインスチレーションは、固体植込み組成物を適切な身体組織または体腔内へ配置することを伴ってもよい。植込み剤は、生体親和性でかつ生体侵食性の材料のマトリックスを含んでよく、このマトリックス中に固体有効成分の粒子が分散しているか、または可能性としては液剤有効成分の小球若しくは分離したセルが捕獲されている。マトリックスは分解して身体によって完全に吸収されるのが望ましい。

マトリックスの組成は、有効成分が長時間にわたって（数カ月にも及ぶことすらある）制御放出、持続放出及び／または遅延放出されるように選択するのも好ましい。

【0595】“植込み剤”という用語は、有効成分を含む固体医薬組成物を表す場合が最も多く、一方、“デポ剤”という用語は通常は、有効成分を含む液体医薬組成物を意味し、これを任意の適切な身体組織または体腔内に沈着させて溜めまたはプールを形成し、これが徐々に周囲の組織及び器官へ移動し、最終的には全身に分布する。しかしながら、従来技術においてはこうした区別が必ずしも厳密に行われておらず、従って、本発明の範囲には、液体植込み剤及び固体デポ剤、さらにはそれぞれにつき固体形態と液体形態との混合も含まれるものと予想される。坐剤は一種の植込み剤であるとみなすことができ、というのは、これは、室温では固体であるが患者の体温では融解する基剤を含み、これに含浸されている有効成分を患者の周囲身体組織中へ徐々に放出し、そこで有効成分は吸収及び輸送されて全身投与が達成されるからである。

【0596】全身投与は、粉末、すなわち有効成分を含む粒状組成物の吸入または吹入によっても達成できる。例えば粉末形態の有効成分を、粒状製剤をエアロゾル化するための従来の装置を使用して、肺に吸入することができる。粒状製剤としての有効成分を吹入によって投与してもよく、すなわち単に散布するか、または粒状製剤のエアロゾル化のための従来の装置を使用して、適切な身体組織または体腔内へ、吹き込み、またはその他の方法で分散させる。こうした粒状組成物は、十分に理解されている原理及び周知の材料によって、有効成分の遅延放出、持続放出及び／または制御放出のために製剤化することもできる。

【0597】全身投与のための他の手段には、経皮、鼻腔内、及び眼内経路が含まれ、これは、本発明の有効成分を液体または固体形態のいずれで利用しもよい。特に、周知の薬物送達技術に従って製造される経皮パッチを製造し、治療される患者の皮膚に施用すると、その後、有効成分はその考案された溶解度特性が理由となって患者の皮膚の表皮を通して皮膚層内へ移動し、ここで患者の体循環の一部として取り込まれ、最終的には、所望の長い期間にわたって有効成分を全身分布させる。また、治療される患者の皮膚の表皮層の下に、すなわち表皮と真皮との間に配置される植込み剤も含まれる。このような植込み剤は、この送達技術において一般に使用される周知の原理及び材料によって製剤化されようし、また、有効成分を患者の大循環中へ制御放出、持続放出及び／または遅延放出するように製造できる。このような表皮下（クチクラ下）植込み剤は、経皮パッチと同じ配置しやすさと送達効率とを提供する。ただし、患者の皮膚の最上層で露出しているせいでは劣化し、損傷を受け、

または偶発的に除去されるという制約がない。

【0598】式（1.0.0）の有効成分を含む医薬組成物に関する上記の説明においては、該医薬組成物に関して同等な表現である“投与”、“の投与”、“投与する”、及び“を投与する”を使用した。このように用いた場合、これらの表現は、治療を必要とする患者に、本発明の医薬組成物を、本明細書において説明するいずれかの投与経路で与えることを意味することを意図している。その際、有効成分は、前記患者におけるPDE4活性の調節作用によって仲介されるかまたはこの調節作用に伴う疾患、障害及び状態の治療において有用な、式（1.0.0）の化合物、またはそのプロドラッグ、誘導体若しくは代謝物である。従って、本発明の範囲には、患者に投与した時、式（1.0.0）の化合物を直接または間接に提供できる他のいかなる化合物も含まれる。このような化合物はプロドラッグとして認識されており、式（1.0.0）の化合物のこのようなプロドラッグ形態を製造するための多数の確立された方法が利用できる。

【0599】PDE4の調節作用によって仲介されるかまたはこの調節作用に伴う疾患、障害及び状態の治療または予防に有効な式（1.0.0）の化合物の用量及び投与率は、阻害剤の性質、患者の体格、治療の目標、治療される病状の性質、使用する個々の医薬組成物、並びに治療する医師の所見及び結論等の様々な要因に依存しよう。

【0600】例えば、剤形が経口用（例えば錠剤またはカプセル）である場合、式（1.0.0）の化合物の適切な用量レベルは、有効成分約0.1 μg ～約50.0 mg/kg 体重/日、好ましくは約5.0 μg ～約5.0 mg/kg 体重/日、より好ましくは約10.0 μg ～約1.0 mg/kg 体重/日、最も好ましくは約20.0 μg ～約0.5 mg/kg 体重/日となろう。

【0601】剤形が、例えば粉末吸入器またはネブライザーによって中間型気管支及び肺に局所投与される場合、式（1.0.0）の化合物の適切な用量レベルは、有効成分約0.001 μg ～約10.0 mg/kg 体重/日、好ましくは約0.5 μg ～約0.5 mg/kg 体重/日、より好ましくは約1.0 μg ～約0.1 mg/kg 体重/日、最も好ましくは約2.0 μg ～約0.05 mg/kg 体重/日となろう。

【0602】上記に説明したようにして使用できる経口1日量の範囲を説明するために、代表的な体重10 kg 及び100 kg を用いると、式（1.0.0）の化合物の適切な用量レベルは、式（1.0.0）の化合物を含む有効成分約1.0～10.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ 及び500.0～5000.0 $\text{mg}/\text{日}$ 、好ましくは約50.0～500.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ 及び50.0～500.0 $\text{mg}/\text{日}$ 、より好ましくは約100.0～1000.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ 及び10.0～100.0 $\text{mg}/\text{日}$ 、最も好ましくは約200.0～2

0.00.0 μg /日及び約5.0~50.0 mg /日となろう。こうした用量の範囲は、任意の患者につき1日当たりの有効成分の全用量を表す。1日当たりの投与回数は、有効成分の半減期（その異化作用及びクリアランス速度を反映する）、並びにその患者において到達する、治療効果に必要な前記有効成分の最低及び最適血漿中濃度または他の体液中濃度等の薬理学的及び薬動学的要因に依存しよう。

【0603】1日当たりの投与回数及び1回投与当りの有効成分の量を決定する際に、多数の他の要因もまた考慮しなければならない。このような他の要因のうち少なからぬ重要性があるものは、治療される患者の個々の反応である。従って、例えば、有効成分を、喘息を治療または予防するために使用し、エアゾル吸入によって肺の中に局所投与する場合、吐出装置の作動、すなわち吸入器による“吹き出し”からなる1~4回の投与を1日当り行い、各投与は有効成分約50.0 μg ~約10.0 mg を含む。

【0604】

【実施例】11.0：製造例及び実例

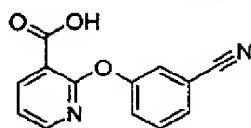
以下は、式(1.0.0)の具体的な化合物の製造において使用する中間体を製造するための多数の製造例の説明である。また、式(1.0.0)の具体的な化合物の製造を示す多数の実施例が続く。こうした製造例及び実施例は、本発明の化合物と当業者であれば使用して容易に本化合物を製造できるような方法とをさらに説明することを意図している。当業者であれば、下記に説明する方法の利用可能な並びに許容可能な変形例である多くの他の適切な方法を認識できよう。

【0605】下記の説明は、本発明を説明するためのものであり、明示にせよ黙示にせよ、いかなる点でも本発明の範囲に限定をもたらすことを意図したものではない。本明細書に添付した請求の範囲は、本発明を記述し、その予想される範囲を明示し、その詳細を指摘するためのものである。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.28 (dd, $J = 8$ 及び 2 Hz, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.62 (s, $J = 2$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 8$ 及び 2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H).

【0610】以下の化合物を、対応するフェノールを使用し、類似の方法で製造した：

・式(6.0.2)の2-(3-シアノフェノキシ)



(6.0.2)

MS m/z 239 (M-H^+)

【0612】・式(6.0.3)の2-(4-フルオロフェノキシ)-ニコチン酸：

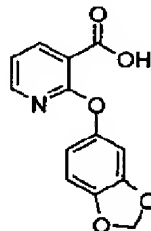
【0606】以下の製造例においては、製造した化合物の分析的なキャラクタリゼーションを、GCMS、AMP I、APCIまたはサーモスプレー法によって測定した質量スペクトル分析によって行った。全ての ^1H ^1N MRスペクトルを、400 MHzの装置で測定した。

製造例1

式(6.0.1)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-ニコチン酸：

【0607】

【化153】



(6.0.1)

【0608】2-クロロニコチン酸エチルエステル(10g)と、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-オール(セサモール、8.2g)と、炭酸セシウム(21g)とを無水ジオキサン(40 mL)中で混合し、得られたスラリーを加熱して16時間還流させた。別のフラスコ中で、温めながら水酸化リチウム(12.9g)を水(80 mL)中に溶解させ、次に、還流している混合物に加え、さらに4時間加熱した。混合物を雰囲気温度に冷却し、真空中で濃縮してジオキサンを除去した。pH=3になるまで濃塩酸を滴下した。酸性化済みの溶液を次に酢酸エチル(7×100 mL)を用いて抽出して粗生成物を与え、これを酢酸エチルから再結晶化して、精製済みの標題化合物(10.8g)を与えた。

【0609】

【化154】

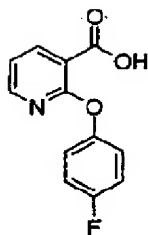
-ニコチン酸：

【0611】

【化155】

【0613】

【化156】



(6.0.3)

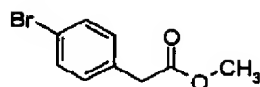
MS m/z 232 (M-H)⁺

【0614】製造例2

式(6.0.4)の(4-ブロモフェニル)-酢酸メチルエステル:

【0615】

【化157】



(6.0.4)

g)を、メタノール(200 mL)中に溶解させた。濃硫酸(1 mL)を加え、反応混合物を油浴上で加熱して1.5時間還流させた。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮した。濃縮物を、ジエチルエーテル(400 mL)を用いて希釈し、ブライン(5×4 mL)を用いて洗浄した。残存している有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥して、標題化合物(6.2 g)を与えた。

【0617】

【化158】

【0616】(4-ブロモフェニル)-酢酸(6.0

¹H NMR (CD₃OD): δ 7.42 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.59 (s, 2H).

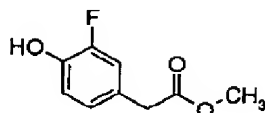
【0618】TLC (酢酸エチル:ヘキサン=1:4)
R_f=0.33。

・式(6.0.5)の(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-酢酸メチルエステル:

【0619】以下の化合物を、対応するカルボン酸から類似の方法で製造した:

【0620】

【化159】



(6.0.5)

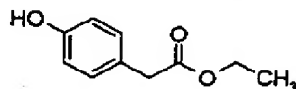
¹H NMR (CDCl₃) δ 6.95 (1H, d, J = 12 Hz), 6.84-6.80 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.51 (s, 2H).

GCMS m/z 184 (M)⁺

【0621】・式(6.0.6)の4-ヒドロキシフェニル酢酸エチルエステル:

【0622】

【化160】



(6.0.6)

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.08 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H).

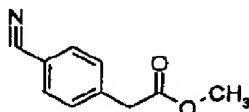
GCMS m/z 180 (M)⁺

【0623】製造例3

式(6.0.7)の(4-シアノフェニル)-酢酸メチルエステル:

【0624】

【化161】



(6.0.7)

【0625】(4-ブロモフェニル)-酢酸メチルエステル(5.03g)を、無水テトラヒドロフラン(60mL)中に溶解させ、窒素下に保った。シアン化亜鉛(1.54g)を加え、懸濁液を15分間窒素パージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.28g)を加え、得られた混合物を加熱して48時間還流させた。反応混合物を冷却し、過剰の飽和水性重炭酸ナトリウムを用いてクエンチした。水を加

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.67 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

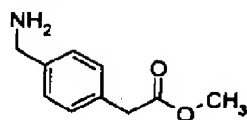
【0627】TLC (酢酸エチル:ヘキサン=7:1) $R_f=0.24$.

製造例4

式(6.0.8)の(4-アミノメチルフェニル)-酢酸メチルエステル:

【0628】

【化163】

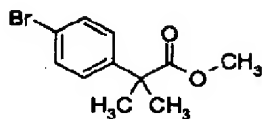


(6.0.8)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.38 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 2H).

【0631】TLC (水性濃水酸化アンモニウム:メタノール:ジクロロメタン=1:10:89) $R_f=0.27$.

製造例5



(6.0.9)

【0633】水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散系、2.36g)を、窒素下で無水テトラヒドロフラン(20mL)に加えた。ヨウ化メチル(2.44mL)を懸濁液に加えた。懸濁液を、氷水浴を用いて冷却し、(4-ブロモフェニル)-酢酸メチルエステル(3.01g)を滴下した。次いで反応混合物を加熱して10分間還流させ、次に雰囲気温度に冷却し、その後メタノール

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.44 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

GCMS m/z : 258 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0635】製造例6

式(6.0.10)の2-(4-シアノフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステル:

【0636】

【化167】

え、有機部分を、ジエチルエーテル(5×50mL)を用いて抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を与え、これを、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=7:13)によって精製して、標題化合物(2.10g)を与えた。

【0626】

【化162】

【0629】水酸化パラジウム(Pearlman's触媒、1.04g)を、Parrフラスコ中の水性濃水酸化アンモニウム:メタノール(1:4)(50mL)の溶液に加えた。(4-シアノフェニル)-酢酸メチルエステル(1.00g)を溶液に加えた。Parrフラスコを、20分間水素下(50psi)で振とうした。反応混合物をろ過し(ナイロン66)、ろ液を真空中で濃縮して、未精製の標題化合物(1.22g)を与えた。

【0630】

【化164】

式(6.0.9)の2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステル:

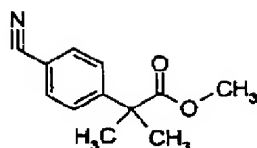
【0632】

【化165】

(250mL)を用いて注意深くクエンチした。混合物を真空中で濃縮して過剰のメタノールを除去し、次にジエチルエーテル(2×100mL)を用いて抽出した。有機層を濃縮して、未精製の標題化合物を与えた。

【0634】

【化166】



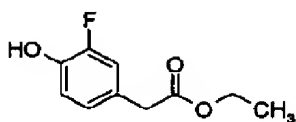
(6.0.10)

【0637】2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステル(39g)を、無水ジオキサン(100mL)中に溶解させ、窒素下に保った。シアン化亜鉛(11.94g)を加え、懸濁液を20分間窒素パージした。テトラキス(トリフェニルホスフィ

¹H NMR (CD₃OD): δ 7.66 (d, J = 9Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

【0639】

TLC (酢酸エチル:ヘキサン1:4) R_f=0.65。
製造例7



(6.0.11)

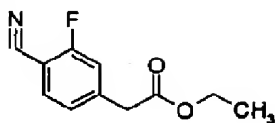
【0641】(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-酢酸(20.03g)を、エタノール(100mL)中に溶解させ、濃硫酸(1mL)を溶液に加えた。溶液を85℃に16時間加熱した。反応混合物を冷却し、真空中で蒸発乾固させて、未精製の標題化合物(24.2g)を与えた。標題化合物の完全なキャラクタリゼー

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.96 (d, J = 12Hz, 1H), 6.872-6.836 (m, 2H), 4.13 (q, J = 7Hz, 2H), 3.5 (s, 2H), 1.22 (t, J = 7Hz, 3H).

MS m/z 198 (M)⁺.

【0643】製造例8a及び8b

式(6.0.12)の(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-酢酸エチルエステル:



(6.0.12)

【0645】パートA. 未精製のフェノール[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-酢酸エチルエステル, 23.7g]を、無水ジクロロメタン(200mL)中に溶解させた。4-ジメチルアミノピリジン(1.45g)、続いてトリエチルアミン(200mL)を加えた。次に溶液を、ドライアイス及びアセトン浴中、窒素下で冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(22.10mL)を徐々に加え、反応混合物を雰囲気温度に温めた。次に反応混合物を、ジクロロメタン(300mL)を用いて希釈し、水(3×100mL)を用いて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、

ろ過し、窒素流下で濃縮して乾燥して、未精製のトリフラート(34g)を与えた。パートB. 次に、未精製のトリフラートを、無水ジメチルホルムアミド(100mL)中に溶解させた。シアン化亜鉛(7.25g)を加え、溶液を十分に窒素パージした。次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(11.97g)を加え、反応混合物を80℃に4時間加熱した。雰囲気温度に冷却した後、水(500mL)を用いて希釈し、酢酸エチル(800mL)を加えた。各層を合わせてろ過して、いかなる固形物も除去し、ろ液を分液漏斗に移し、各層を分離した。水性

【0638】

【化168】

式(6.0.11)の(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-酢酸エチルエステル:

【0640】

【化169】

シヨンのために、粗生成物のアリコートをしリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:7)によって精製した。

【0642】

【化170】

【0644】

【化171】

ろ過し、窒素流下で濃縮して乾燥して、未精製のトリフラート(34g)を与えた。パートB. 次に、未精製のトリフラートを、無水ジメチルホルムアミド(100mL)中に溶解させた。シアン化亜鉛(7.25g)を加え、溶液を十分に窒素パージした。次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(11.97g)を加え、反応混合物を80℃に4時間加熱した。雰囲気温度に冷却した後、水(500mL)を用いて希釈し、酢酸エチル(800mL)を加えた。各層を合わせてろ過して、いかなる固形物も除去し、ろ液を分液漏斗に移し、各層を分離した。水性

層を、酢酸エチル (3×100 mL) を用いて再抽出し、有機部分を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥した有機部分を次にろ過し、一晚、窒素流を用いて蒸発乾固させて、未精製の標題化合物 (41.9 g) を与えた。過剰のジメチルホルムアミドを除去するために、真空中、70°C で1.5時間蒸発させた。粗生成物をシ

リカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:3) によって精製して、標題ニトリル (19.46 g) を与えた。

【0646】

【化172】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.55 (t, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.15 (m, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 4.14 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H),

3.64 (s, 2H), 1.24 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H).

GCMS m/z 330 (M^+).

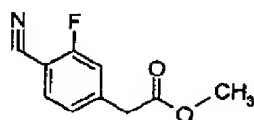
【0647】以下の化合物を、対応するフェノールを用い、類似の方法で製造した:

フェニル) -酢酸メチルエステル:

【0648】

・式 (6.0.13) の (4-シアノ-3-フルオロ-

【化173】



(6.0.13)

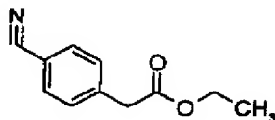
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.52 (t, $J = 7$, 1H) 7.15-7.12 (m, 2H), 3.66 (s, 5H).

GCMS m/z 193 (M^+).

【0649】・式 (6.0.14) の (4-シアノ-フェニル) -酢酸エチルエステル:

【0650】

【化174】



(6.0.14)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4.13 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.22 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H).

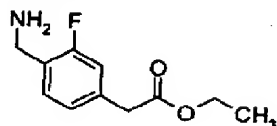
GCMS m/z 189 (M^+).

【0651】製造例9

【0652】

式 (6.0.15) の (4-アミノメチル-3-フルオロフェニル) -酢酸エチルエステル:

【化175】



(6.0.15)

【0653】水酸化パラジウム (Pearlman's 触媒、1.06 g) を、Parr フラスコ中、窒素下で、無水エタノール (75 mL) と合わせた。モレキュラーシーブ (4A、2 g)、続いてニトリル [(4-シアノ-3-フルオロフェニル) -酢酸エチルエステル、1.01 g] を加えた。Parr フラスコを、30 分間

水素下 (55 psi) で振とうし、ろ過し (ナイロン66)、真空中で濃縮して乾燥して、未精製のアミン (0.910 g) を与えた。

【0654】

【化176】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.31 (t, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.10 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.20 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H).

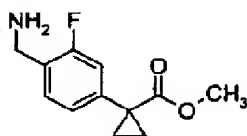
【0655】TLC (水性濃水酸化アンモニウム: メタノール: ジクロロメタン=1:10:89) $R_f=0.50$.

【0656】以下の化合物を、対応するニトリルから類似の方法で製造した:

・式(6.0.16)の1-(4-アミノメチル-3-フルオロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル:

【0657】

【化177】



(6.0.16)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.29 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

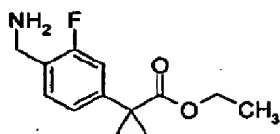
【0658】TLC (水性濃水酸化アンモニウム: メタノール: ジクロロメタン=1:10:89) $R_f=0.59$.

・式(6.0.17)の1-(4-アミノメチル-3-

フルオロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル:

【0659】

【化178】



(6.0.17)

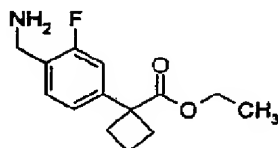
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.32 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 4.04 (q, $J = 7\text{Hz}$, 3.80 (s, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 1.11 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H).

GCMS m/z 237 (M) $^+$.

【0660】・式(6.0.18)の1-(4-アミノメチル-3-フルオロフェニル)-シクロブタンカルボン酸エチルエステル:

【0661】

【化179】



(6.0.18)

GCMS m/z 251 (M) $^+$

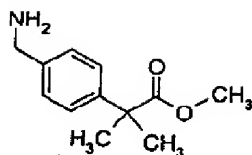
【0662】TLC (水性濃水酸化アンモニウム: メタノール: ジクロロメタン=1:10:89) $R_f=0.39$.

・式(6.0.19)の2-(4-アミノメチル-フェ

ニル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステル:

【0663】

【化180】



(6.0.19)

GCMS m/z 207 (M)⁺.

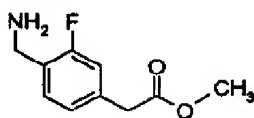
【0664】TLC (水性濃水酸化アンモニウム：メタノール：ジクロロメタン=1：10：89) R_f =0.67.

オロフェニル) - 酢酸メチルエステル：

【0665】

【化181】

・式(6.0.21)の(4-アミノメチル-3-フル



(6.0.21)

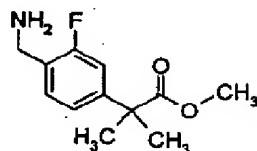
¹H NMR (CD₃OD): δ 7.30 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.60 (s, 2H).

GCMS m/z 197 (M)⁺.

【0666】・式(6.0.22)の2-(4-アミノメチル-3-フルオロフェニル) - 2-メチルプロピオン酸メチルエステル：

【0667】

【化182】



(6.0.22)

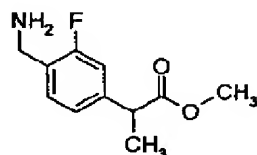
¹H NMR (CD₃OD): δ 7.32 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

GCMS m/z 225 (M)⁺.

【0668】・式(6.0.23)の2-(4-アミノメチル-3-フルオロフェニル) - プロピオン酸メチルエステル：

【0669】

【化183】



(6.0.23)

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.77 (q, J = 7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7 Hz, 3H).

GCMS m/z 210 (M)⁺.

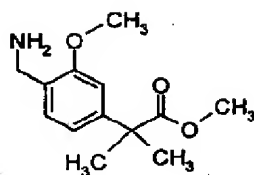
【0670】・式(6.0.24)の2-(4-アミノ

メチル-3-メトキシフェニル) - 2-メチルプロ

ピオン酸メチルエステル:

【化184】

【0671】



(6.0.24)

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6) δ 7.04 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.47 (s, 6H).

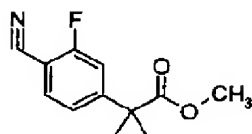
GCMS m/z 236 (M-H) $^+$.

【0672】製造例10

式(6.0.25)の1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル:

【0673】

【化185】



(6.0.25)

【0674】水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散系、0.360g)を、窒素下で無水テトラヒドロフラン(60mL)中に懸濁した。1, 2-ジブロモメタン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.52 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.19 (m, 2H).

MS m/z 218 (M-H) $^+$.

【0676】以下の化合物を、対応するエステルから類似の方法で合成した:

・式(6.0.26)の1-(4-シアノフェニル)

(20mL)を懸濁液に加え、続いて(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-酢酸メチルエステル(0.499g)を加えた。ガス発生が落ちた後に、反応混合物を油浴に移し、75℃に15分間加熱した。反応混合物を雰囲気温度に冷却し、過剰の飽和塩化アンモニウムを用いてクエンチした。有機層を分離し、残存している水性層を、酢酸エチル(5×60mL)を用いて抽出した。合わせた有機部分を、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物(0.637g)をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:3)によって精製して、標題化合物(0.500g)を与えた。

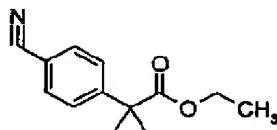
【0675】

【化186】

-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル:

【0677】

【化187】



(6.0.26)

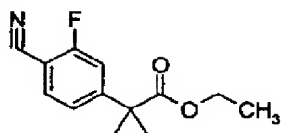
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 4.06 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.17 (m, 5H).

GCMS m/z 215 (M) $^+$.

【0678】・式(6.0.27)の1-(4-アミノメチル-3-フルオロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル:

【0679】

【化188】



(6.0.27)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.55 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 4.10 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 5H).

MS m/z 234 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

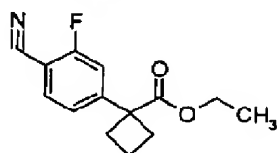
【0680】製造例11

式(6.0.28)の1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-シクロブタンカルボン酸エチルエステ

ル:

【0681】

【化189】



(6.0.28)

【0682】1,3-ジブロモメタンの代わりに1,4-ジブロモプロパンを使用して、製造例11の化合物を、製造例10の化合物の場合と類似の方法で製造した: GCMS m/z 247 (M) $^+$.

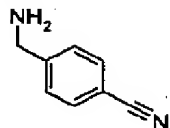
TLC (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) R_f =0.80.

製造例12

式(6.0.29)の4-アミノメチルベンズニトリル:

【0683】

【化190】



(6.0.29)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.80 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 4.18 (s, 2H)

【0686】製造例13

式(6.0.30)の[4-(2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-メチル)-フェニル]-酢酸

メチルエステル:

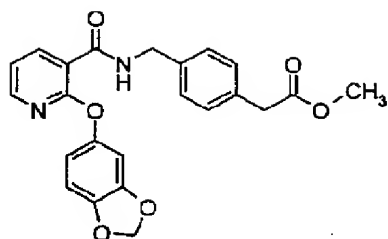
【0687】

【化192】

【0684】4-シアノベンジルブロミド(4.00 g)を、1,4-ジオキサン(2mL)及び水性濃水酸化アンモニウム(30mL)と合わせた。反応混合物を、テフロン(登録商標)プラグを用いて密封し、一晚雰囲気温度で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して乾燥した。未精製の材料は、所望のモノベンジル付加物と不要のビスベンジル付加物との混合物からなった。不要の生成物を除去するために、高温のメタノールから繰り返し沈殿させ、所望の生成物をろ液中に濃厚化した。3サイクル後、純粋な標題化合物を臭化水素酸塩(2.38 g)として単離した。

【0685】

【化191】



(6.0.30)

【0688】1-〔3-(ジメチルアミノ)プロピル〕-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.71g)と、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.24g)と、2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)ニコチン酸とを合わせ、無水ジクロロメタン(40mL)中に懸濁した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.93mL)を懸濁液に加え、これを0.5時間撹拌した。懸濁液を、(4-アミノメチルフェニル)-酢酸メチルエステル(1.22g)に加え、反応

混合物を、雰囲気温度で一晩撹拌した。次に水(約15mL)を反応混合物に加え、ジクロロメタン(7×30mL)を用いて抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=3：2)によって精製して、標題化合物(1.41g)を与えた。

【0689】

【化193】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.62 (dd, $J = 7$ 及び 2Hz, 1H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J = 8$ 及び 2Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.69 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (s, 2H)

$\text{MS } m/z$ 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

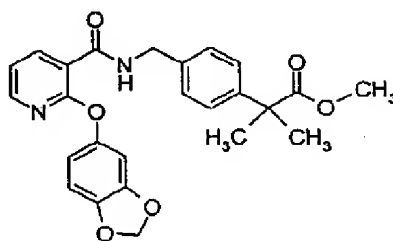
【0690】以下の化合物を、対応する酸及びアミンから類似の方法で製造した：

・式(6.0.31)の2-〔4-(〔2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-ピリジン

-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル)-フェニル〕-2-メチルプロピオン酸メチルエステル：

【0691】

【化194】



(6.0.31)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.61 (dd, $J = 8$ 及び 2Hz, 1H), 8.22-8.17 (m, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J = 8$ 及び 2Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.67 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)

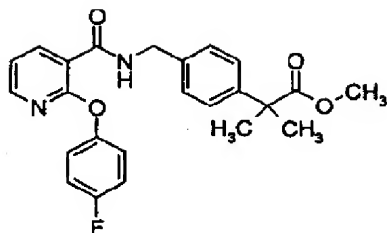
$\text{MS } m/z$ 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0692】・式(6.0.32)の2-〔4-(〔2-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル〕-アミノ〕-メチル)-フェニル〕-

2-メチルプロピオン酸メチルエステル：

【0693】

【化195】

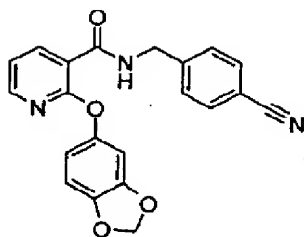


(6.0.32)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.60 (dd, $J = 7$ 及び 2 Hz , 1H), 8.16 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 4H), 4.67 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

MS m/z 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0694】・式(6.0.33)の2-(ベンゾ
[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-N-(4
-シアノベンジル)-ニコチンアミド: 【0695】
【化196】

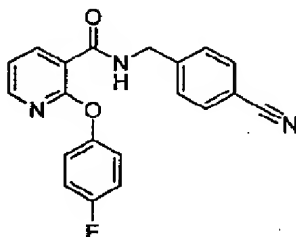


(6.0.33)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.24 (dd, $J = 7$ 及び 2 Hz , 1H), 8.17 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J = 8$ 及び 2 Hz , 1H), 5.99 (s, 2H), 4.69 (s, 2H).

MS m/z 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0696】・式(6.0.34)のN-(4-シアノ
-ベンジル)-2-(4-フルオロフェノキシ)-ニ
コチンアミド: 【0697】
【化197】

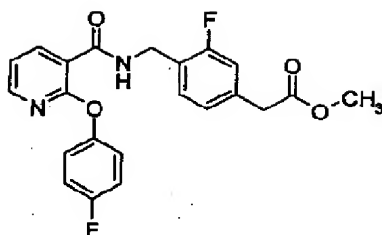


(6.0.34)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.63 (dd, $J = 7$ 及び 2 Hz , 1H), 8.28 (m, 1H), 8.22 (dd, $J = 5$ 及び 2 Hz , 1H), 7.62 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7.20-7.10 (m, 5H), 4.75 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 2H)

MS m/z 348 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0698】・式(6.0.35)の[3-フルオロ-
4-({ [2-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジ
ン-3-カルボニル]-アミノ } -メチル)-フェニ
ル]-酢酸メチルエステル: 【0699】
【化198】



(6.0.35)

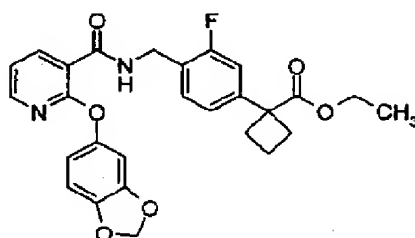
MS m/z 413 (M+H)⁺.

【0700】・式(6.0.36)の1-[4-(
({ [2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル
オキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ } -メ
チル)-3-フルオロフェニル]-シクロブタンカル

ボン酸エチルエステル:

【0701】

【化199】



(6.0.36)

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.58 (dd, J = 7及び2Hz, 1H), 8.29 (brs, 1H), 8.19 (dd, J = 5及び2Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8Hz, 1H), 5.64 (d, J = 2Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 8及び2Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.68 (d, J = 6Hz, 2H), 4.05 (q, J = 7Hz, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7Hz, 3H).

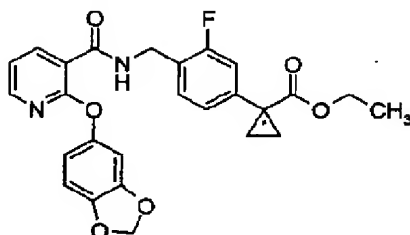
MS m/z 493 (M+H)⁺.

【0702】・式(6.0.37)の1-[4-(
({ [2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル
オキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ } -メ
チル)-3-フルオロフェニル]-シクロプロパンカ

ルボン酸エチルエステル:

【0703】

【化200】



(6.0.37)

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.59 (m, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.20 (dd, J = 5及び2Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8Hz, 1H), 7.13-7.00 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8及び2Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.70 (d, J = 6Hz, 2H), 4.05 (q, J = 7Hz, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 5H).

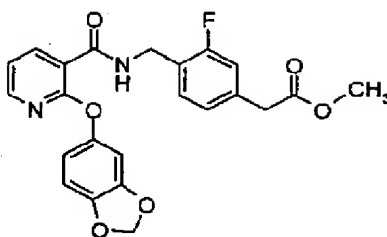
MS m/z 479 (M+H)⁺.

【0704】・式(6.0.38)の[4-(
({ [2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-
5-フルオロピリジン-3-カルボニル]-アミノ } -

-メチル)-3-フルオロフェニル]-酢酸メチルエ
ステル:

【0705】

【化201】



(6.0.38)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.33-8.30 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (s, 2H).

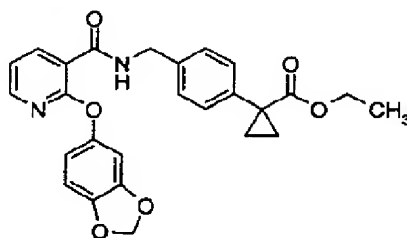
MS m/z 457 ($M + H$) $^+$.

【0706】・式(6.0.39)の1-[4-(
([2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル
オキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ)-メ
チル)-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸エチル

エステル:

【0707】

【化202】



(6.0.39)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.63 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.06 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 1.61-1.55 (m, 4H), 1.13 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H).

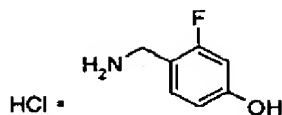
MS m/z 461 ($M + H$) $^+$.

【0708】製造例14

【0709】

式(6.0.40)の4-アミノメチル-3-フルオロ
-フェノール塩酸塩:

【化203】



(6.0.40)

【0710】2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニ
トリル(10g, Allied Signal)を、500mLのParr
フラスコに加え、続いて水酸化パラジウム(5g)を加
えた。次に無水エタノール(200mL)を窒素雰囲気下
で加え、続いて水性濃塩酸(7.55mL)を加えた。混
合物を50psiの水素下で1.5時間振とうし、次にナ

イロンを通してろ過した。ろ液を濃縮し、酢酸エチルを
用いて洗浄し、次に真空中で乾燥して、未精製の標題化
合物(9.8g)を与えた。

【0711】

【化204】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.27 (t, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 6.65-6.56 (m, 2H), 4.04 (s, 2H).

MS m/z 140 ($M-H$) $^+$

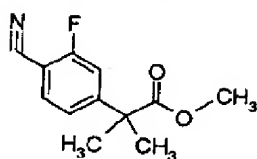
【0712】製造例15a及び15b

式(6.0.41)の2-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステル(15a):式(6.0.42)の2-(4-シアノ

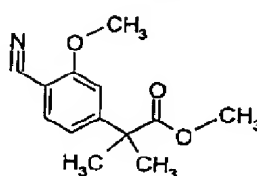
-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステル(15b):

【0713】

【化205】



(6.0.41)



(6.0.42)

【0714】水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散系として、4.52g)に、無水テトラヒドロフラン(100mL)とヨウ化メチル(7.04mL)とを加えた。混合物を氷水浴中で冷却し、次に(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-酢酸メチルエステル(7.28g)を加えた。溶液を、一晩(16時間)、徐々に雰囲気温度に温めた。次に反応を、メタノールを用いてクエンチし、次いで真空中で濃縮した。残留分を次にジクロロメタン(200mL)中に吸収させ、水(75mL)を用いて

洗浄した。次いで水性層を、酢酸エチル(3×150mL)を用いて逆抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で蒸発させた。ヘキサン:酢酸エチル(4:1)を用いてシリカゲル上で精製して、2つの標題化合物を与えた。2-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステル(15a)(3.66g)。

【0715】

【化206】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7.51 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

GCMS m/z 221 (M) $^+$.

【0716】TLC(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)
 $R_f = 0.46$ 。

2-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステル(15b)(3.0

g)。

【0717】

【化207】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7.46 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 1.54 (s, 6H).

MS m/z 234 (M + H) $^+$.

【0718】TLC(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)
 $R_f = 0.37$ 。

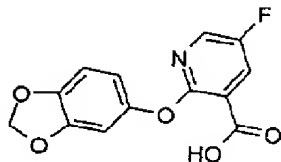
製造例16

式(6.0.43)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソ

ール-5-イルオキシ)-5-フルオロニコチン酸:

【0719】

【化208】



(6.0.43)

【0720】2-クロロ-5-フルオロニコチン酸(欧州特許:EP 0634413 A1に説明されている手順に従って合成した)を、無水エタノールと過剰の塩化チオニルを用いて、対応するエチルエステルに変換し、次に通常の方法で後処理した。オープン乾燥した250mLのフラスコ中の2-クロロ-5-フルオロニコチン酸エチルエステル(5.0g)に、炭酸セシウム(9.60g)と、セサモール(4.07g)と、50mLの無水ジオキサンとを加えた。反応を、一晩、100℃で撹拌し

た。10mLの水の中の水酸化リチウム(2.94g)を加え、反応を再度、一晩、100℃で撹拌した。ジオキサンを次に、窒素流下で蒸発させた。残留分を次に50mLの水中に吸収させ、濃塩酸を用いてpH=3に酸性化し、酢酸エチル(3×100mL)を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。乾燥した残留分を、酢酸エチル(20mL)を用いて洗浄し、高真空下で乾燥して、標題化合物(2.96g)を与えた。

【0721】

【化209】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.09-8.04 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 7$, 1H), 5.93 (s, 2H).

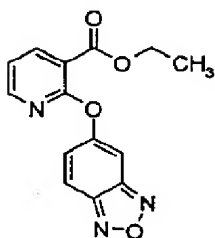
MS m/z 278 ($M + H$) $^+$.

【0722】製造例17

式(6.0.44)の2-(ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾール-5-イルオキシ)-ニコチン酸エチルエステル:

【0723】

【化210】



(6.0.44)

【0724】ジメチルホルムアミド(125mL)中のベンゾ[2,1,3]オキサジアゾール-5-オール(4.0g)と、2-クロロニコチン酸エチルエステル(5.5g)と、炭酸セシウム(21.1g)との混合物を急速に攪拌し、90℃に7日間加熱した。反応を次に雰囲気温度に冷却し、水(600mL)中に注いだ。水性部分を、酢酸エチル(5×150mL)を用いて抽出した。合わせた有機部分を、飽和重炭酸ナトリウム(500mL)、水(2×150mL)、及びブライン(500mL)を用いて洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、青白い固体を与え、これをジエチルエーテル/ペンタンから再結晶化して、標題化合物(2.2g)を与えた。

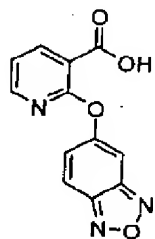
MS m/z ($M + H$) $^+$ 286.

製造例18

式(6.0.45)の2-(ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾール-5-イルオキシ)-ニコチン酸:

【0725】

【化211】



(6.0.45)

【0726】テトラヒドロフラン(75mL)中の2-(ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾール-5-イルオキシ)-ニコチン酸エチルエステル(2.2g)の溶液を、雰囲気温度で16時間、1Mの水性水酸化リチウム(23.1mL)を用いて処理した。溶液を真空中で濃縮してテトラヒドロフランを除去し、次に1Nの塩酸を用いて酸性化した。得られた沈殿物をろ過し、乾燥して、標題化合物(1.90g)を与えた。

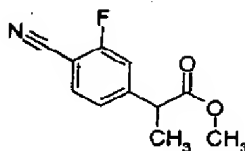
MS m/z ($M - H$) $^+$ 256.

製造例19

式(6.0.46)の2-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-プロピオン酸メチルエステル:

【0727】

【化212】



(6.0.46)

【0728】(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-酢酸メチルエステル(3.06g, 15.84mmol)を、無水テトラヒドロフラン(60mL)中に溶解させ、ドライアイス-アセトン浴中で冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中で1.0M, 17.42mL)を窒素雰囲気下に加えた。溶液を1時間攪拌し、この時点でヨウ化メチル(4.91mL)を滴下した。攪拌しながら反応を雰囲気温度に温めた。反応が完了した後、飽和水性塩化アンモニウム(100mL)を加え、テトラヒドロフランの大部分を窒素流下で蒸発させた。水性層を次に、酢酸エチル(3×300mL)を用いて抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。未精製品を、酢酸エチル:ヘキサン(3:17)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(1.73g)を与えた。

【0729】

【化213】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.44 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 3.66 (q, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H).

GCMS m/z 207 (M) $^+$.

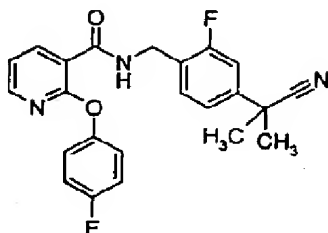
【0730】製造例20

式(6.0.47)のN-[4-(シアノジメチル-2-フルオロベンジル)-2-(4-フル

オローフェノキシ)-ニコチンアミド:

【0731】

【化214】



(6.0.47)

【0732】50 mLのフラスコ中のN-[4-(1-カルバモイル-1-メチル-エチル)-2-フルオロベンジル]-2-(4-フルオローフェノキシ)-ニコチンアミド(3.00g)に、オキシ塩化リン(3.29 mL)を加えた。溶液を1時間、90℃で加熱した。次に溶液を氷浴中で冷却し、飽和水性炭酸ナトリウム(50

mL)上に注ぎ、次いで酢酸エチル(4×400 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、標題化合物(2.36g)を与えた。

【0733】

【化215】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (dd, $J = 8\text{Hz}$ 及び2Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.19 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.12 (m, 6H), 4.70 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 1.67 (s, 6H).

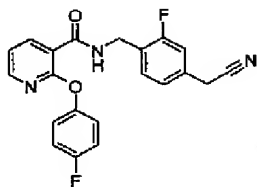
MS m/z 408 (M + H) $^+$.

【0734】製造例21

式(6.0.48)のN-(4-シアノメチル-2-フルオロベンジル)-2-(4-フルオローフェノキシ)-ニコチンアミド:

【0735】

【化216】



(6.0.48)

オローベンジル)-2-(4-フルオローフェノキシ)-ニコチンアミド(0.290g)を、オキシ塩化リン(0.4 mL)(ニート)と窒素下で合わせた。反応混合物を90℃に2時間加熱し、次に雰囲気温度に冷却した。反応混合物を、飽和水性炭酸ナトリウム(20 mL)を用いてクエンチし、酢酸エチル(5×40 mL)を用いて抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)によって精製して、純粋な標題化合物(0.110g)を与えた。

【0737】

【化217】

【0736】N-(4-カルバモイルメチル-2-フル

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.58 (dd, $J = 7$ 及び2Hz, 1H), 8.29 (bs, 1H), 8.17 (dd, $J = 5$ 及び2Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.01 (m, 7H), 4.70 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.70 (s, 2H).

MS m/z 380 (M+H) $^+$.

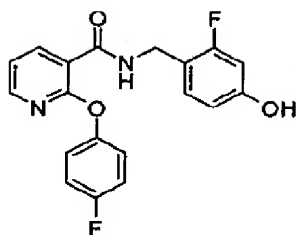
【0738】製造例22

式(6.0.49)のN-(2-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)-2-(4-フルオローフェノキシ)-ニコチンアミド:

ニコチンアミド:

【0739】

【化218】



(6.0.49)

【0740】2-(4-フルオロフェノキシ)-ニコチン酸(20.47g)に、無水ジクロロメタン(200mL)を加え、次にジメチルホルムアミド(2mL)と塩化オキサリル(ジクロロメタン中2.0M, 46.10mL)とを加えた。溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却した。次にトリエチルアミン(24.5mL)と2-フルオロ-4-ヒドロキシーベンジルアミン塩酸塩(7.81g)とを加えた。溶液を雰囲気温度に温め、一晩撹拌した。次いで、反応を、200mLのジクロロメタンを用いて希釈し、100mLの水を用いて洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を次に、テトラヒドロフラン(50mL)と

メタノール(25mL)との溶液中に吸収させた。次いで水(25mL)中の水酸化リチウム(5.26g)を混合物に加え、反応を一晩雰囲気温度で撹拌した。溶液を次に真空中で濃縮した。得られた残留分を100mLの水中に吸収させ、水性濃HClを用いてpH4に酸性化した。水性層を次に、酢酸エチル(3×300mL)を用いて抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。メタノールからの再結晶化によって、純粋な標題化合物(9.75g)を与えた。

【0741】

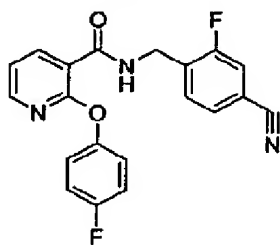
【化219】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.20 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 6H), 6.51-6.44 (m, 2H), 4.52 (s, 2H).

MS m/z 357 ($M + H$) $^+$

【0742】製造例23

式(6.0.50)のN-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-2-(4-フルオロフェノキシ)-ニコチンアミド



コチンアミド:

【0743】

【化220】

(6.0.50)

【0744】N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシーベンジル)-2-(4-フルオロフェノキシ)-ニコチンアミド(7.36g)を、製造例8における方法によって、対応するニトリルに変換した。酢酸エチルからの

再結晶化によって、純粋な標題化合物(4.31g)を与えた。

【0745】

【化221】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.25 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 11$ Hz, 2H), 7.22-7.12 (m, 5H), 4.72 (s, 2H).

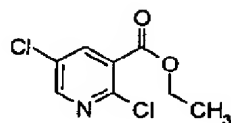
MS m/z 366 ($M + H$) $^+$

【0746】製造例24

式(6.0.51)のエチル2,5-ジクロロニコチネート:

【0747】

【化222】



(6.0.51)

【0748】5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸
[11.95g; Synthetic Comm. (1989), 19, 553]
を、塩化チオニル(52mL)中に懸濁し、無水ジメチルホルムアミド(2mL)を加えた。懸濁液を3時間還流し、次に窒素流下で濃縮して過剰の塩化チオニルの大部分を除去し、その後無水エタノール(30mL)を加えて、所望のエステルと亜硫酸ジエチルとの混合物を与えた。得られた混合物を真空中で濃縮してエタノールを除

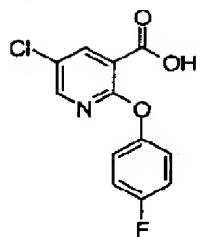
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.50 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 4.39 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).

MS m/z 221 (M+H) $^+$

【0750】製造例25a
式(6.0.52)の5-クロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-ニコチン酸:

【0751】

【化224】



(6.0.52)

【0752】無水1,4-ジオキサン(7mL)を含む密封可能な管中で、エチル2,5-ジクロロニコチネート(2.50g)を4-フルオロフェノール(1.49g)と合わせた。無水炭酸セシウム(4.52g)を加え、

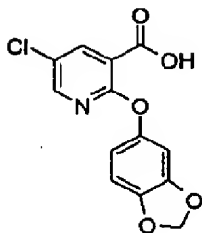
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.27 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 6\text{Hz}$, 4H)

MS m/z 266 (M-H) $^+$

【0754】製造例25b
式(6.0.53)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-5-クロロニコチン酸:

【0755】

【化226】



(6.0.53)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.26 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J = 2\text{Hz}$), 6.55 (m, 1H), 5.96 (s, 2H)

【0758】TLC (氷酢酸:ジクロロメタン:メタノール1:10:89) $R_f = 0.63$.

去して、懸濁液を与えた。固形物を次にろ別し、無水ジエチルエーテル(2×10mL)を用いて洗浄した。合わせたろ液を真空中で濃縮して粗生成物を与えた。シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=8:92)によって精製して、純粋な標題化合物(4.75g)を与えた。

【0749】

【化223】

反応混合物を、加熱した油浴(105℃)中に一晩浸漬した。雰囲気温度に冷却した後、得られ懸濁液をろ過し、固形物を、1,4-ジオキサン(2×10mL)を用いて洗浄した。ろ液を集め、真空中で濃縮して、未精製の固体(3.89g)を与えた。テトラヒドロフラン(12mL)を未精製の固体に加え、続いて水(20mL)、微粉碎した水酸化リチウム(1.36g)を加えた。溶液を5時間室温で撹拌した。次に有機部分を真空中で除去し、次いで、溶液のpHを、3Nの水性塩酸を用いて1.4から2に調整した。得られた混合物を次に、酢酸エチル(5×50mL)を用いて抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥して、未精製の標題化合物(2.71g)を与えた。

【0753】

【化225】

【0756】製造例25aと同様にし、ただし4-フルオロフェノールの代わりにセサモールを使用した。

【0757】

【化227】

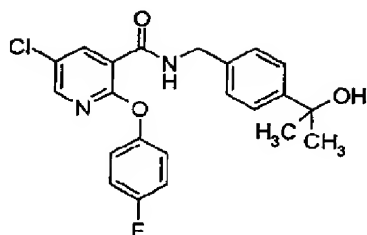
製造例26a

式(6.0.54)の5-クロロ-2-(4-フルオロ

-フェノキシ)-N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンジル]-ニコチンアミド:

【0759】

【化228】


$$(6.0, 54)$$

【0760】5-クロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-ニコチン酸(1.37g)を、無水ジクロロメタン(15mL)中に溶解させた。4-メチルモルホリン(0.80mL)を加え、溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却した。クロロギ酸イソブチル(0.85mL)を加え、溶液を15分間攪拌した。4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンジルアミン(0.946g)を加え、溶液を雰囲気温度に一晩温めた。次に溶液を分液漏斗中に注ぎ、水(15mL)を加えた。溶液を振とうし、有機部分を除去した。残存している水性部分を、ジクロロメタン(6×20mL)を用いて抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過

し、真空中で濃縮して乾燥して、粗生成物(2.65 g)を与えた。未精製の材料をシリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチル:ヘキサン1:3)によって精製して、純粋な標題化合物(1.61 g)を与えた。

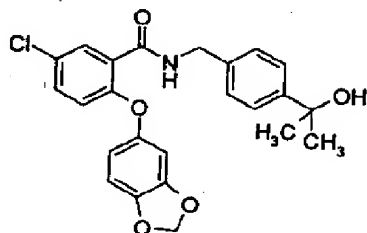
MS m/z 416 $(M+H)^+$.

製造例 26 b

式(6.0.55)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-5-クロロ-N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンジル]-ニコチンアミド:

【0761】

【化229】



(6.0.55)

【０７６２】製造例２６ａと同様にし、ただし５-クロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-ニコチン酸の代わりに2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-5-クロロ-ニコチン酸を使用した。

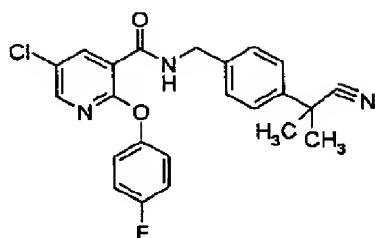
MS m/z 442 (M+H)⁺.

製造例 27 a

式(6.0.56)の5-クロロ-N-[4-(シアノ-ジメチル-メチル)-ベンジル]-2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ニコチンアミド:

【0763】

【化230】



(6.0.56)

【0764】5-クロロ-2-(4-フルオロ-フェノ

キシ) - N - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エ

チル) - ベンジル] - ニコチンアミド (1.61g) を、無水ジクロロメタン (40 mL) 中に溶解させ、氷浴中で 0℃ に冷却した。トリメチルシリルシアニド (7.8 mL) を加え、続いて塩化スズ (IV) (ジクロロメタン中の 1.0 M の溶液; 1.6 mL) を 15 分間にわたって徐々に加えた。反応混合物を窒素下で密封し、一晩攪拌しながら徐々に雰囲気温度に温めた。次に炭酸カリウム (7.56 g) と、フッ化カリウム二水和物 (0.9

02 g) と、水 (1.95 mL) とを加えた。得られた混合物を 90 分間攪拌し、次にシリカゲル (3.22 g) を加え、スラリーをさらに 30 分間攪拌した。固形物をろ過によって除去し、ろ液を真空中で濃縮して乾燥して、未精製の標題化合物 (0.850 g) を与えた。

【0765】

【化231】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.51 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.22 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 6\text{Hz}$, 4H), 4.65 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 1.64 (s, 6H)

MS m/z 425 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

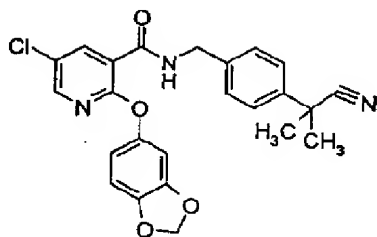
【0766】製造例 27 b

式 (6.0.57) の 2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-5-クロロ-N-[4-(シアノ-ジメチル-メチル)-ベンジル]-ニコチンアミド:

ド:

【0767】

【化232】



(6.0.57)

【0768】製造例 27 a と同様にし、ただし 5-クロロ-2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンジル]-ニコチンアミドの代わりに 2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-5-クロロ-N-[4-

-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンジル]-ニコチンアミドを使用した。

【0769】

【化233】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.53 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.65 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 1.66 (s, 6H).

【0770】TLC (酢酸エチル:ヘキサン 1:1) $R_f = 0.61$.

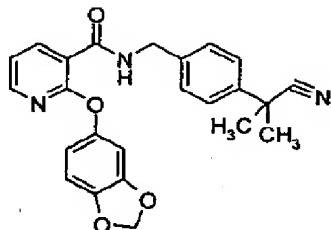
製造例 27 c

式 (6.0.58) の 2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-5-クロロ-N-[4-(1-ヒド

ロキシ-1-メチル-エチル)-ベンジル]-ニコチンアミド:

【0771】

【化234】



(6.0.58)

【0772】製造例 27 a と同様にし、ただし 5-クロロ-2-(4-フルオロ-フェノキシ)-N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンジル]-ニコチンアミドの代わりに 2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-N-[4-(1-ヒド

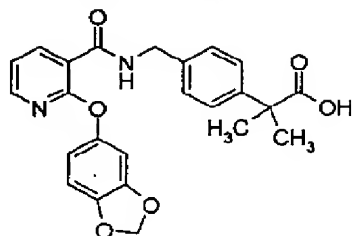
ロキシ-1-メチル-エチル)-ベンジル]-ニコチンアミドを使用した。

MS m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

TLC (酢酸エチル:ヘキサン 1:1) $R_f = 0.40$.

実施例 1 a

式(6.5.1)の2-[4-({[2-(ベンゾ
[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-ピリジン
-3-カルボニル]-アミノ}-メチル)-フェニル]



-2-メチルプロピオン酸:

【0773】

【化235】

(6.5.1)

【0774】2-[4-({[2-(ベンゾ[1,3]
ジオキソール-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カル
ボニル]-アミノ}-メチル)-フェニル]-2-メチ
ルプロピオン酸メチルエステル(0.451g)を、
第三級ブタノール(30mL)中に懸濁した。水酸化ナト
リウム(1.68mLの6Nの水溶液)を懸濁液に加え、
反応混合物を加熱して還流させた。1時間後、反応混合
物を雰囲気温度に冷却し、溶媒を真空中で除去し、水
(20mL)を加え、pHを、濃塩酸を用いて3に調整し

た。次いで溶液を、酢酸エチル(7×50mL)を用いて
抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾
燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物(0.49
0g)を与えた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフ
ィー(酢酸:メタノール:ジクロロメタン=1:10:
89)によって精製して、純粋な標題化合物(0.40
9g)を与えた。

【0775】

【化236】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8.62 (dd, $J = 8$ 及び 2 Hz , 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J = 8$ 及び 2 Hz , 1H), 5.99 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 1.57 (s, 6H).

MS m/z 435 ($M+H$) $^+$.

【0776】以下の実施例を、対応するメチルまたはエ
チルエステルから類似の方法で製造した:

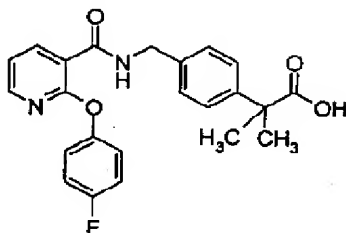
実施例 1 b

式(6.5.2)の2-[4-({[2-(4-フルオ
ロフェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミ

ノ}-メチル)-フェニル]-2-メチルプロピオン
酸:

【0777】

【化237】



(6.5.2)

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8.61 (dd, $J = 7$ 及び 2 Hz , 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.15-7.06 (m, 5H), 4.67 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 1.56 (s, 6H).

MS m/z 409 ($M+H$) $^+$.

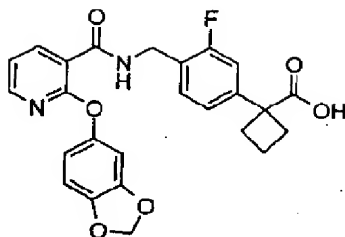
【0778】実施例 1 c

式(6.5.3)の1-[4-({[2-(ベンゾ
[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-ピリジン
-3-カルボニル]-アミノ}-メチル)-3-フルオ

ロフェニル]-シクロブタンカルボン酸:

【0779】

【化238】



(6.5.3)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.58 (dd, $J = 7$ 及び 2Hz , 1H), 8.30 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 5$ 及び 2Hz , 1H), 7.35 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J = 7$ 及び 5Hz , 2H), 6.8 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J = 8$ 及び 2Hz , 1H), 5.99 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.83 (m, 1H).

MS m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

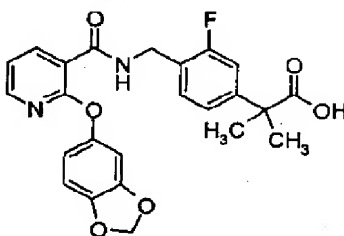
【0780】実施例1 d

式 (6.5.4) の 2-[4-({ [2-(ベンゾ
[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-ピリジン
-3-カルボニル]-アミノ}-メチル)-3-フルオ

ロ-フェニル]-2-メチル-プロピオン酸:

【0781】

【化239】



(6.5.4)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.58 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.31 (br t, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.36 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J = 8$ 及び 2Hz , 1H), 5.99 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 1.54 (s, 6H).

MS m/z 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

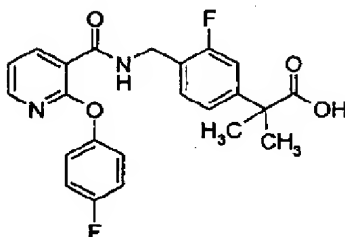
【0782】実施例1 e

式 (6.5.5) の 2-[3-フルオロ-4-({ [2
-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-カル
ボニル]-アミノ}-メチル)-フェニル]-2-メチ

ル-プロピオン酸:

【0783】

【化240】



(6.5.5)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.59 (m, 1H), 8.31, (brt, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.05 (m, 6H), 4.69 (d, $J = 6\text{Hz}$), 1.53 (s, 6H).

MS m/z 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

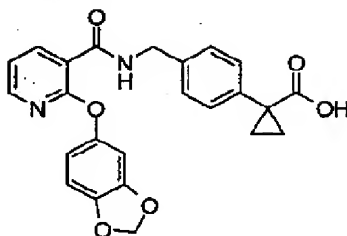
【0784】実施例1 f

式(6.5.6)の1-[4-({[2-(ベンゾ
[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-ピリジン
-3-カルボニル]-アミノ}-メチル)-フェニル]

-シクロプロパンカルボン酸:

【0785】

【化241】



(6.5.6)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.21 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.16 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.13-1.11 (m, 2H).

MS m/z 433 ($M + H$) $^+$.

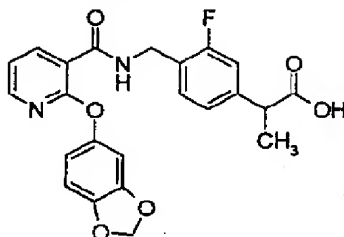
【0786】実施例1 g

式(6.5.7)の2-[4-({[2-(ベンゾ
[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-ピリジン
-3-カルボニル]-アミノ}-メチル)-3-フルオ

ローフェニル]-プロピオン酸:

【0787】

【化242】



(6.5.7)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.23 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.38 (t, J = 8Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.82 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.65-4.64 (m, 2H), 3.68 (q, J = 7Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7H, 3H).

MS m/z 439 ($M + H$) $^+$.

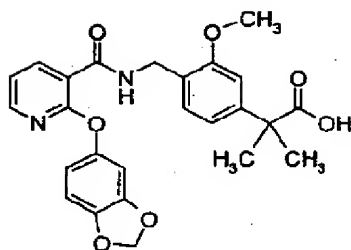
【0788】実施例1 h

式(6.5.8)の2-[4-({[2-(ベンゾ
[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-ピリジン
-3-カルボニル]-アミノ}-メチル)-3-メトキ

シーフェニル]-2-メチルプロピオン酸:

【0789】

【化243】



(6.5.8)

$^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8.69 (m, 1H), 8.16-8.11 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.41 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).

MS m/z 465 ($M + H$) $^+$.

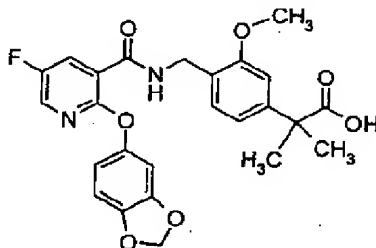
【0790】実施例1 i

式(6.5.9)の2-[4-({ [2-(ベンゾ
[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-5-フル
オロ-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ } -メチ

ル)-3-メトキシフェニル]-2-メチル-プロピ
オン酸:

【0791】

【化244】



(6.5.9)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.08 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.78 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).

MS m/z 483 ($M + H$) $^+$.

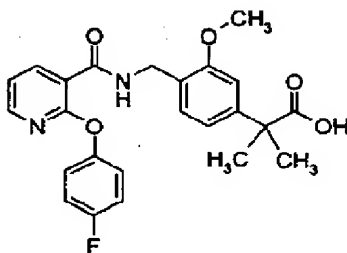
【0792】実施例1 j

式(6.5.10)の2-[4-({ [2-(4-フル
オロフェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-ア
ミノ } -メチル)-3-メトキシフェニル]-2-メ

チル-プロピオン酸:

【0793】

【化245】



(6.5.10)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.84 (m, 1H), 8.30 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 4H), 6.90-6.88 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).

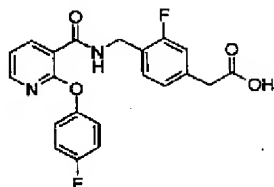
MS m/z 439 ($M + H$) $^+$.

【0794】実施例2a

式(6.5.11)の[3-フルオロ-4-({[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-メチル)-フェニル]-酢酸:

【0795】

【化246】



(6.5.11)

【0796】[3-フルオロ-4-({[2-(4-フ

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.61 (dd, J = 8及び 2Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.38 (t, J = 8Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 2H), 4.71 (d, J = 6Hz, 2H), 3.61 (s, 2H).

MS m/z 399 (M+H)⁺.

【0798】以下の実施例を、対応するメチルまたはエチルエステルから類似の方法で製造した:

実施例2b

式(6.5.12)の[4-({[2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-ピリジン-3-

ルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-メチル)-フェニル]-酢酸(1.45g)を、テトラヒドロフラン:水(2:1)の30mLの溶液中の水酸化リチウム(0.59g)と合わせた。反応混合物を、油浴中で55℃に1時間加熱した。反応混合物を雰囲気温度に冷却し、有機溶媒を真空中で除去した。反応混合物の残存している部分を、3Nの塩酸を用いてpH=3にした。混合物を、酢酸エチル(5×40mL)を用いて抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。粗生成物を再結晶化(酢酸エチル)によって精製して、純粋な生成物(0.700g)を与えた。

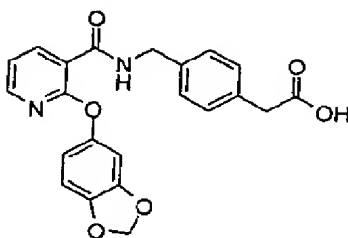
【0797】

【化247】

カルボニル]-アミノ}-メチル)-フェニル]-酢酸:

【0799】

【化248】



(6.5.12)

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.61 (dd, J = 7及び 2Hz, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8Hz, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8及び 2Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.67 (d, J = 6Hz, 2H), 3.61 (s, 2H).

MS m/z 407 (M+H)⁺.

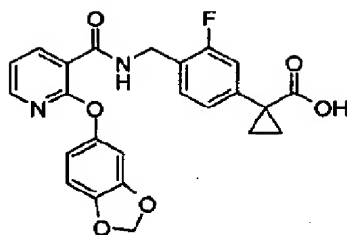
【0800】実施例2c

式(6.5.13)の1-[4-({[2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-メチル)-3-フルオ

ロ-フェニル]-シクロプロパンカルボン酸:

【0801】

【化249】



(6.5.13)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.57 (dd, $J = 8$ 及び 2Hz , 1H), 8.29 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J = 5$ 及び 2Hz , 1H), 7.33 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.00 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J = 8$ 及び 2Hz , 1H), 5.98 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

MS m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

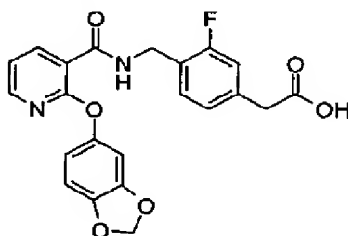
【0802】実施例 2 d

式 (6.5.14) の [4- ({ [2- (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ } -メチル) -3-フルオロフェ

ニル] -酢酸 :

【0803】

【化250】



(6.5.14)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.58 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.32 (br t, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.69 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.59 (s, 2H).

MS m/z 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

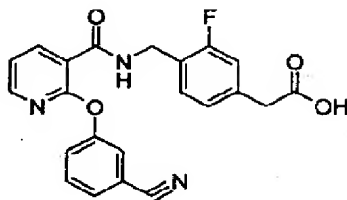
【0804】実施例 2 e

式 (6.5.15) の [4- ({ [2- (3-シアノフェノキシ) -ピリジン-3-カルボニル] -アミノ } -メチル) -3-フルオロフェ

ニル] -酢酸 :

【0805】

【化251】



(6.5.15)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.92 (m, 1H), 8.22-8.18 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 10\text{Hz}$, 2H), 4.63 (m, 2H), 3.59 (s, 2H).

MS m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

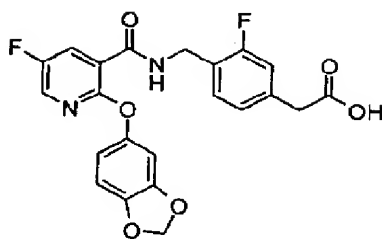
【0806】実施例 2 f

式 (6.5.16) の [4- ({ [2- (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ) -5-フルオロ

ピリジン-3-カルボニル] -アミノ } -メチル) -3-フルオロフェニル] -酢酸 :

【0807】

【化252】



(6.5.16)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.05-8.00 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.57 (s, 2H).

MS m/z 443 ($M + H$) $^+$.

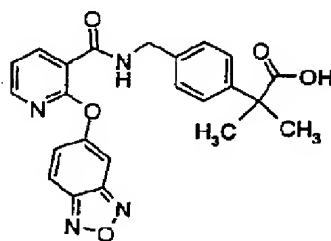
【0808】実施例2g

式(6.5.17)の2-[4-({ [2-(ベンゾ
[2,1,3]オキサジアゾール-5-イルオキシ)-
ピリジン-3-カルボニル]-アミノ } -メチル)-フ

エニル]-2-メチル-プロピオン酸:

【0809】

【化253】



(6.5.17)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.21 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (m, 6H), 4.55 (s, 2H), 1.46 (s, 6H)

MS m/z 433 (M) $^+$.

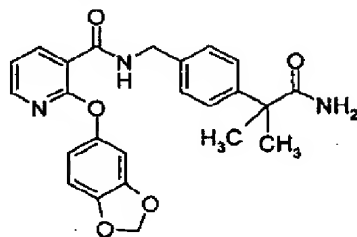
【0810】実施例3a

式(6.5.18)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソ
ール-5-イルオキシ)-N-[4-(1-カルバモイ
ル-1-メチル-エチル)-ベンジル]-ニコチンアミ

ド:

【0811】

【化254】



(6.5.18)

【0812】1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-
3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.71g)と1-
ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.24g)
とを合わせ、無水テトラヒドロフラン(45mL)中に懸
濁した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.9
3mL)を懸濁液に加え、これを0.5時間攪拌した。2

-[4-({ [2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-
5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミ
ノ } -メチル)-フェニル]-2-メチル-プロピオン
酸(0.340g)を懸濁液に加え、反応混合物を常
気温度で一晩攪拌した。無水アンモニアガスを溶液中に
20分間通気し、白色の沈殿物を生成し、次に反応混合

物を真空中で濃縮した。水を反応混合物に加え、ジクロロメタン (7×30 mL) を用いて抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) によって精製し、シリカゲルクロマトグ

ラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 17:3) によってさらに精製して、標題化合物 (0.150 g) を与えた。

【0813】

【化255】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.62 (dd, $J = 8$ 及び 2Hz , 1H), 8.23-8.22 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 8$ 及び 2Hz , 1H), 6.00 (s, 2H), 5.41 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.69 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 1.56 (s, 6H).

MS m/z 434 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0814】以下の実施例を、対応するカルボン酸から類似の方法で製造した:

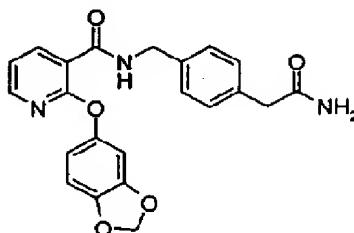
実施例 3b

式 (6.5.19) の 2-(ベンゾ[1,3]ジオキソ

ール-5-イルオキシ)-N-(4-カルバモイルメチル-ル-ベンジル)-ニコチンアミド:

【0815】

【化256】



(6.5.19)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.61 (dd, $J = 8$ 及び 2Hz , 1H), 8.23-8.22 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J = 8$ and 2Hz , 1H), 6.00 (s, 2H), 5.58-5.30 (m, 2H), 4.69 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.55 (s, 2H)

MS m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

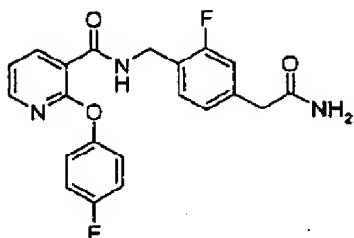
【0816】実施例 3c

式 (6.5.20) の N-(4-カルバモイルメチル-2-フルオロ-ベンジル)-2-(4-フルオロ-フェ

ノキシ)-ニコチンアミド:

【0817】

【化257】



(6.5.20)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.21 (dd, $J = 7$ 及び 2Hz , 1H), 8.13 (dd, $J = 5$ 及び 2Hz , 1H), 7.36 (t, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.11 (m, 5H), 7.03 (d, $J = 10\text{Hz}$, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.46 (s, 2H).

MS m/z 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0818】実施例 3d

式 (6.5.21) の 2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-N-[4-(1-カルバモイル-1-メチル-エチル)-2-フルオロ-ベンジル]

-ニコチンアミド:

【0819】

【化258】

CC(C)(C(=O)N)Cc1ccc(F)cc1NC(=O)c2cc(F)ccc2Oc3ccncc3O=C1c2ccncc2Oc3ccc(F)cc3N1Cc4ccc(F)cc4Cc5nn[nH]5

【0825】

【化261】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.90 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 8.15 (dd, $J = 5$ 及び 2Hz , 1H), 8.08 (dd, $J = 7$ 及び 2Hz , 1H), 7.35 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.16 (m, 6H), 7.09 (d, $J = 11\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 4.24 (s, 2H).

MS m/z 423 ($M+H$) $^+$.

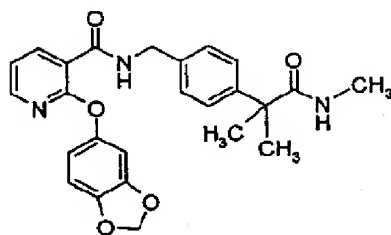
【0826】実施例5a

式(6.5.24)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-N-[4-(1-メチル-1-メチルカルバモイル-エチル)-ベンジル]-ニコチン

ンアミド:

【0827】

【化262】



(6.5.24)

【0828】2-[4-({ [2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ } -メチル)-フェニル]-2-メチルプロピオン酸(1.00g)を無水ジクロロメタン(20mL)中に懸濁した。無水ジクロロメタン(0.02mL)を懸濁液に加え、続いて塩化オキサリル(0.391mL)を加えた。この1.15Mの溶液のうちの5mLを、火炎乾燥した窒素パージした丸底フラスコに移し

た。無水モノメチルアミンガスを5~10分間通気した。得られた白色の沈殿物を、高温のジクロロメタンを用いて洗浄し、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)によってさらに精製して、標題化合物(0.127g)を与えた。

【0829】

【化263】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.62 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.23 (s, 4H), 7.14 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (dd, $J = 2$ 及び 8Hz , 1H), 5.99 (s, 2H), 5.19 (br s, 1H), 4.68 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 2.66 (d, $J = 5\text{Hz}$, 3H), 1.52 (s, 6H).

MS m/z 448 ($M+H$) $^+$.

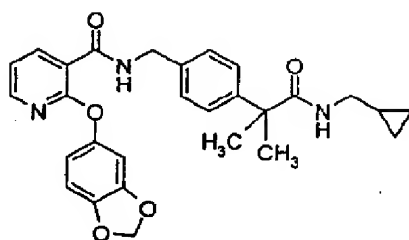
【0830】実施例5b

式(6.5.25)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-N-{4-[1-(シクロプロピルメチル-カルバモイル)-1-メチル-エチル]-

-ベンジル}-ニコチンアミド:

【0831】

【化264】



(6.5.25)

【0832】実施例5aから得た酸塩化物溶液の残存している部分を、真空中で濃縮して乾燥した。得られた固体のうちの0.5gを取り出し、無水テトラヒドロフラ

ン(20mL)中に溶解させた。この溶液の一部(10mL)を、無水テトラヒドロフラン(10mL)中のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.06mL)と(アミ

ノメチル)シクロプロパン塩酸塩(0.603g)との懸濁液と合わせ、得られた反応混合物を雰囲気温度で一晩攪拌し、次いで真空中で濃縮して乾燥した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサ

ン=7:3)によって精製して、純粋な標題化合物(0.086g)を与えた。

【0833】

【化265】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.62 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 7.34 (s, 4H), 7.16 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 0.79 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.04 (m, 2H).

MS m/z 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

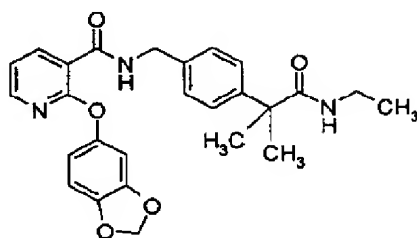
【0834】実施例5c

式(6.5.26)の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-N-[4-(1-エチルカルバモイル-1-メチル-エチル)-ベンジル]-ニコチン

ンアミド:

【0835】

【化266】



(6.5.26)

【0836】実施例5aから得たテトラヒドロフラン溶液の残存している部分(10mL)を、エチルアミン塩酸塩を用い、同じ手順を使用してエチルアミドに変換し

た。

【0837】

【化267】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.61 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.23 (s, 4H), 7.14 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.16 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), 0.96 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H).

MS m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

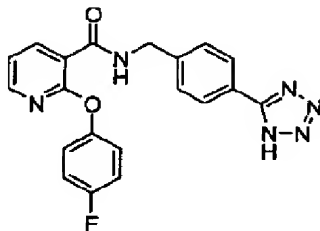
【0838】実施例6

式(6.5.27)の2-(4-フルオロフェノキシ)-N-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)-

ベンジル]-ニコチンアミド:

【0839】

【化268】



(6.5.27)

【0840】N-(4-シアノーベンジル)-2-(4-フルオロフェノキシ)-ニコチンアミド(0.090g)を、密封可能な管中に、無水トルエン(2mL)と共に入れた。トリメチルシリルアジド(0.10mL)、続いてジブチルスズオキシド(0.10g)を加え、反応混合物を110℃に20時間加熱した。反応混合物を

雰囲気温度に冷却し、30%重炭酸ナトリウム(10mL)を用いてクエンチした。酢酸エチル(10mL)を加え、水性層を集めた。次いで有機層を、30%重炭酸ナトリウム(2×10mL)を用いて抽出した。合わせた水性部分を、3Nの塩酸を用いてpH2にし、酢酸エチル(5×25mL)を用いて抽出した。合わせた有機部分を

硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥して、標題化合物 (0.040g) を与えた。

【0841】

【化269】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.00 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 3H), 7.92 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 7.20 (m, 4H), 4.54 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H).

MS m/z 391 (M+H) $^+$.

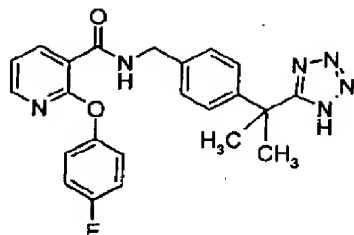
【0842】実施例7a

式 (6.5.28) の 2-(4-フルオロフェノキシ)-N-{4-[1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ベンジル}-ニコチンアミド

ミド:

【0843】

【化270】



(6.5.28)

【0844】N-[4-(シアノジメチルメチル)-ベンジル]-2-(4-フルオロフェノキシ)-ニコチンアミド (12.22g) を、密封可能な管中に、無水トルエン (10mL) と共に入れた。次にトリメチルシリルアジド (8.0mL) とジメチルすずオキシド (1.29g) とを加えた。反応混合物を 95℃ に 17 時間加熱し、次に雰囲気温度に冷却した。過剰のメタノールを加え、混合物を真空中で濃縮して乾燥した。メタノールを再度加え、蒸発させた。粗生成物に、酢酸エチル (200mL) と、飽和水性重炭酸ナトリウム (100

mL) と、水 (100mL) とを加えた。水性層を集め、有機層を、50%重炭酸ナトリウムを 2 回 (100mL) 用いて抽出した。合わせた水性部分を分離し、濃塩酸を用いて pH3 にした。水溶液を次に、酢酸エチル (5×300mL) を用いて再抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。粗生成物を再結晶化 (エタノール) によって精製して、標題化合物 (5.36g) を与えた。

【0845】

【化271】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.91 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 7$ 及び 2Hz , 1H), 8.14 (dd, $J = 5$ 及び 2Hz , 1H), 7.34 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.21-7.10 (m, 7H), 4.58 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 1.70 (s, 6H).

MS m/z 433 (M+H) $^+$.

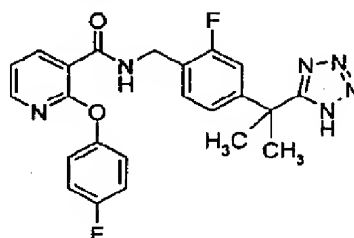
【0846】実施例7b

式 (6.5.29) の N-{2-フルオロ-4-[1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ベンジル}-2-(4-フルオロフェノキシ)-ニコチンアミド

-ニコチンアミド:

【0847】

【化272】



(6.5.29)

【0848】50mLの密封可能な管中のN-[4-(シアノジメチルメチル)-2-フルオロベンジル]-2-(4-フルオロフェノキシ)-ニコチンアミド (2.36g) に、無水トルエン (2mL) と、アジド

リメチルシラン (1.42mL) と、ジメチルすずオキシド (0.19g) とを加えた。反応を 100℃ で 7 日間撹拌した。溶媒を真空中で除去した。残留分を次にアセトン中に吸収させ、沈殿物をろ過し、水で濯ぎ、茶色の

固体 (1.13g) を与えた。ろ液を濃縮し、次に飽和水性重炭酸ナトリウム (50 mL) 中に吸収させ、酢酸エチル (50 mL) を用いて洗浄した。水性部分を pH3 に酸性化し、酢酸エチル (3×100 mL) を用いて抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 8.88 (t, J = 6Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 4H), 7.01 (d, J = 12Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6Hz, 2H), 1.69 (s, 6H).

MS m/z 451 (M + H) $^+$.

ろ過し、真空中で濃縮した。合わせて回収した固形物を、エタノールを用いて再結晶化して、標題化合物 (1.26g) を与えた。

【0849】

【化273】

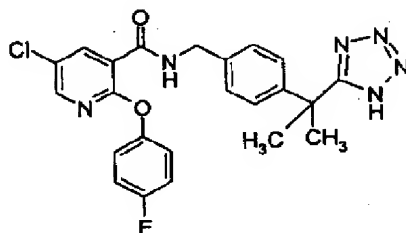
【0850】実施例7c

式 (6.5.30) の5-クロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-N-[4-[1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ベンジル]-

ニコチンアミド:

【0851】

【化274】



(6.5.30)

【0852】5-クロロ-N-[4-(シアノジメチルメチル)-ベンジル]-2-(4-フルオロフェノキシ)-ニコチンアミド (0.850g) とジブチルスズオキシド (0.310g) とを、無水トルエン (8 mL) を含む密封可能な管中に入れた。トリメチルシリルアジド (1.50 mL) を加え、反応混合物を、加熱した油浴 (105°C) 中に72時間浸漬した。反応混合物を雰囲気温度に冷却し、真空中で濃縮して乾燥した。未精製の混合物を、酢酸エチル (60 mL) 中に部分的に溶解させ、50% (w/v) 水性重炭酸ナトリウム (4×20 mL) を用いて抽出した。合わせた水性部分を次に、3Nの

水性塩酸を用いて pH2 にした。次いで、水溶液を、酢酸エチル (5×30 mL) を用いて抽出した。合わせた有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。粗生成物 (0.420g) を酢酸エチル中で沸騰させ、不溶性物質をろ過除去した。未精製のろ液をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン 3: 1) によって精製して、純粋な標題化合物 (0.098g) を与えた。

【0853】

【化275】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d6): δ 8.98 (t, J = 6Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 6H), 7.06 (d, J = 8Hz, 2H), 4.42 (d, J = 6Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)

MS m/z 468 (M+H) $^+$

【0854】実施例7d

式 (6.5.31) の2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-5-クロロ-N-[4-[1-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-エ

チル]-ベンジル]-ニコチンアミド:

【0855】

【化276】

Cc1c(C)c2ncnc2c1Cc1ccc(cc1)NC(=O)c2cnc3cc(OC4COC5C=C4C=C5)ccc32

テーマコード (参考)

1/16			1/16		
3/10			3/10		
5/40			5/40		
7/00			7/00		
7/06			7/06		
9/10			9/10		
9/12			9/12		
11/00			11/00		
11/06			11/06		
13/02			13/02		
13/12			13/12		
15/00			15/00		
17/00			17/00		
17/06			17/06		
19/00			19/00		
19/02			19/02		
19/06			19/06		
19/10			19/10		
21/00			21/00		
25/00			25/00		
25/14			25/14		
25/16			25/16		
25/24			25/24		
25/28			25/28		
25/30			25/30		
27/02			27/02		
27/16			27/16		
29/00	1 0 1		29/00	1 0 1	
31/00			31/00		
31/04			31/04		
31/10			31/10		
31/12			31/12		
31/18			31/18		
35/00			35/00		
37/00			37/00		
37/02			37/02		
37/06			37/06		
37/08			37/08		
39/04			39/04		
43/00	1 1 1		43/00	1 1 1	
C O 7 D 401/12			C O 7 D 401/12		
405/12			405/12		
405/14			405/14		
413/12			413/12		

(72)発明者 アンソニー・マーファト
 アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ
 ロトン, イースタン・ポイント・ロード,
 ファイザー・グローバル・リサーチ・アン
 ド・ディベロプメント

(72)発明者 ロバート・ジェームズ・チャンバース
 アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ
 ロトン, イースタン・ポイント・ロード,
 ファイザー・グローバル・リサーチ・アン
 ド・ディベロプメント

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA42 BB07 CA02
CA58 CB11 DA01
4C063 AA01 AA03 BB08 BB09 CC47
CC58 CC81 DD12 EE01
4C084 AA19 AA27 MA02 NA14 ZA011
ZA012 ZA021 ZA022 ZA121
ZA122 ZA151 ZA152 ZA331
ZA332 ZA341 ZA342 ZA361
ZA362 ZA421 ZA422 ZA451
ZA452 ZA511 ZA512 ZA551
ZA552 ZA591 ZA592 ZA661
ZA662 ZA681 ZA682 ZA751
ZA752 ZA811 ZA812 ZA891
ZA892 ZA941 ZA942 ZA961
ZA962 ZA971 ZA972 ZB011
ZB012 ZB081 ZB082 ZB111
ZB112 ZB131 ZB132 ZB151
ZB152 ZB261 ZB262 ZB311
ZB312 ZB331 ZB332 ZB351
ZB352 ZC351 ZC352 ZC391
ZC392 ZC551 ZC552 ZC752
4C086 AA01 AA03 BC17 BC62 BC71
GA02 GA08 MA02 MA03 MA05
NA14 ZA01 ZA02 ZA12 ZA15
ZA33 ZA34 ZA36 ZA42 ZA45
ZA51 ZA55 ZA59 ZA66 ZA68
ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB01
ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26
ZB31 ZB33 ZB35 ZC02 ZC35
ZC55 ZC75